

**Redaktion**

F. Christ, München  
 W. Rößling, Heidelberg

**B. Alt-Epping · S. Alt-Epping · M. Quintel · F. Nauck**  
 Abteilung Palliativmedizin, Zentrum Anaesthesiologie,  
 Rettungs- und Intensivmedizin, Göttingen

# Entwicklungen der modernen Onkologie

## Auswirkungen auf Anästhesie und Intensivmedizin

**In der modernen Onkologie vollziehen sich zurzeit weitreichende paradigmatische Veränderungen, die sowohl die zur Verfügung stehenden tumorspezifischen Pharmaka und multimodale Tumorthera piekonzepte insgesamt als auch epidemiologische Entwicklungen und ethische Aspekte betreffen. Der vorliegende Beitrag stellt die zu erwartenden Auswirkungen dieser Entwicklungen auf die anästhesiologische, intensiv- und notfallmedizinische Betreuung von Tumorphatienten dar.**

### Neue tumorspezifische Substanzen

Die auffälligste Entwicklung in der modernen Onkologie ist die Vielzahl neu zugelassener Substanzen, die ihre antitumoröse Wirkung weniger aufgrund konventioneller zytotoxischer Wirkmechanismen, sondern vielmehr aufgrund zellbiologischer Mechanismen wie Signaltransduktionshemmung oder Apoptoseregulation entfalten. Diese gezielt auf zellbiologische Prozesse in Tumorzellen einwirkenden Substanzen werden daher auch als „targeted therapies“ bezeichnet; sie nehmen neben älteren und neueren „Chemotherapeutika“ (dieser Begriff bezeichnet im onkologischen Sinn tumorwirksame Medikamente, die gegen ubiquitär vorhandene Zellteilungsvorgänge und damit allgemein zytotoxisch in Abhängigkeit vom Proliferationsgrad wirken) ei-

ne zunehmend bedeutsame Stellung ein. Die Zahl der aktuell sich in klinischer Erprobung befindlichen tumorwirksamen Substanzen wird auf etwa 500 geschätzt [1]. Der Begriff der Targeted therapies umfasst dabei eine Vielzahl strukturell uneinheitlicher Substanzen, z. B. monoklonale Antikörper gegen zellwachstumsrelevante Rezeptoren und Liganden, peroral applizierbare Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), „multitargeted“ TKI oder Serin-/Threonin-Kinase-Inhibitoren. Deren zielgerichtetes Wirken impliziert einen bedeutsamen Paradigmenwechsel in der Onkologie, in der vormals eine möglichst dosisdichte Gabe der breit zytotoxisch wirkenden Chemotherapeutika im Vordergrund stand. Die neuen Substanzen weisen Nebenwirkungsspektren auf, die sich von denen konventioneller zytotoxischer Chemotherapeutika deutlich unterscheiden. Diese in der Regel besser kontrollierbaren Toxizitätsprofile wirken sich auch auf die gängigen Tumorthera piesequenzen z. B. im späten Krankheitsverlauf aus. Eine Anzahl dieser Substanzen zeichnet sich eher durch eine klinisch relevante, symptomkontrollierte Tumorstabilisierung als durch eine morphometrisch fassbare Tumormößenreduktion aus, sodass in der Onkologie zunehmend klinisch geprägte Zielkriterien („time to progression“, „stable disease“, „clinical benefit response“) genutzt werden [2].

Für die Anästhesiologie bedeutet diese Entwicklung eine Besonderheit in der Einschätzung der Narkosefähigkeit und

perioperativen anästhesiologischen Führung einer zuvor nichtexistenten Gruppe von Patienten mit Tumorerkrankungen, die sich selbst im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf unter medikamentöser Tumorthera pie befinden können oder – nach intensiver Vorbehandlung – als tumorfrei gelten. Die anästhesiologische präoperative Einschätzung, die Durchführung der Anästhesie, aber auch die postoperative Betreuung erfordern eine zunehmend genauere Differenzierung des zugrunde liegenden onkologischen Therapiekonzeptes, der applizierten Substanzgruppe und ihrer pharmakologischen Eigenschaften bzw. Nebenwirkungen.

Für die Tumorschmerztherapie implizieren diese Tumorthera pieoptionen und deren klinisch orientierte Zielkriterien eine deutliche Erweiterung der zur Verfügung stehenden analgetisch wirksamen Behandlungsoptionen, die in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Schmerztherapeuten und Onkologen bedacht werden sollten.

In **Tab. 1** werden ältere und neuere, konventionell zytotoxische und neue „zielgerichtete“ Substanzgruppen sowie einige ihrer im anästhesiologischen Kontext relevanten Wirkungen beispielhaft aufgeführt.

Eine Vielzahl der in **Tab. 1** genannten Wirkungen und Nebenwirkungen kann perioperatives, intensivmedizinisches, aber auch notfallmedizinisches Management beeinflussen. So steht zu erwarten, dass im Rahmen der zunehmend

**Tab. 1** Gruppen konventioneller und neuer tumorspezifischer Substanzen und Beispiele anästhesiologisch relevanter Akutwirkungen und Nebenwirkungen. (<http://www.fachinfo.de>)

Beispiele für Substanz/-gruppe	Beispielhafte Einsatzbereiche	Beispiele anästhesiologisch relevanter (Neben-)Wirkungen
<b>Ältere Zytostatika</b>		
Zytostatika allgemein	Solide und hämatologische Neoplasien mit hoher Zellproliferation	Knochenmarkdepression mit Anämie, Leukozytopenie/Infektion, Thrombozytopenie/hämorrhagische Diathese; Haut-/Schleimhautschäden, Wundheilungsprobleme
5-Fluorouracil (5FU)	Diverse solide Tumoren, insbesondere Kopf-Hals- oder Magen-Darm-Tumoren	Koronarspasmen mit Angina-pectoris- und EKG-Korrelat unter Therapie; enzephalopathische Reaktionen
Cisplatin	Diverse solide Tumoren, insbesondere Kopf-Hals- oder Bronchialkarzinome	Akutes Nierenversagen, Elektrolytverschiebungen, chronische Niereninsuffizienz, chronische nicht immer reversible zentrale und periphere Neurotoxizität, hohe Emetogenität
<b>Neuere Zytostatika</b>		
Gemcitabine/Gemzar®	Pankreas-, Harnblasen-, Bronchialkarzinom u. a.	Grippeartige Symptome, interstitielle Pneumonitis/ARDS, (selten) supraventrikuläre Arrhythmien, Lebertoxizität
Temozolomid/Temodal®	Glioblastom WHO-Grad IV	Infektionen mit atypischen Erregern, z. B. mit PCP
„Taxane“ Docetaxel/Taxotere® Paclitaxel/Taxol®	Mamakarzinom adjuvant und metastasierend, Bronchialkarzinom, Magen-, Prostatakarzinom, Hals-Nasen-Ohren-Tumoren (Docetaxel); Mamma- karzinom, Ovarialkarzinom, Bronchialkarzinom, Kaposi-Sarkom (Paclitaxel)	Akut: Überempfindlichkeitsreaktionen (→ Prämedikation), Bronchospasmus, Exantheme, Hautdesquamationen Chronisch: periphere Neuropathie, Überleitungsstörungen des Herzens (Paclitaxel)
<b>Immunmodulierende Mittel (IMiD)</b>		
Thalidomid	Multiples Myelom	Thromboembolie, periphere Neuropathie, Synkope/Bradykardie
Lenalidomid/Revlemid®	Multiples Myelom, myelodysplastisches Syndrom o.Z.	Thrombozytopenie, Neutropenie
<b>„Targeted-therapies“-Anti-körper</b>		
Antikörper, allgemein		Vasodilatation/anaphylaktoide Früh- und Spätreaktionen auch bis zu 24–48 h nach Applikation
Bevacizumab/Avastin® (Anti-VEGF)	Kolonkarzinom, Bronchialkarzinom u. a.	Arterielle Hypertonie, arterielle und venöse Thromboembolie, intestinale Perforation, Wundheilungsstörung, Blutungen, Herzinsuffizienz, Leukenzephalopathie
Cetuximab/Erbix® (Anti-EGF)	Metastasierendes Kolonkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren u. a.	Hypomagnesiämie, Hautreaktionen
Trastuzumab/Herceptin® (Anti-EGF/Anti-her2neu)	Mamakarzinom mit her2neu-Expression	Kardiotoxizität, lange Halbwertszeit, pulmonale Infiltrate/ARDS, thorakale Schmerzen
Rituximab/MabThera® (Anti-CD20)	Non-Hodgkin-Lymphome (CD20+), rheumatoide Arthritis	Zytokinfreisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom, Infektionen, insbesondere virale
Alemtuzumab/MabCampath® (Anti-CD52)	Chronische lymphatische Leukämie, T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome o.Z.	Protrahierte Lymphopenie: bestrahlte Blutprodukte bei Transfusionsbedarf zur Vermeidung einer GvHD, Immunkompromittierung: insbesondere CMV, EBV, PCP, invasive Aspergillose u. a.
<b>„Small molecules“, Tyrosin-kinasehemmer</b>		
Erlotinib/Tarceva® (EGF-TKI)	Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom	Abbau über CYP3A4 und inhibiert selbst CYP3A4, Diarrhö, Hautreaktionen, interstitielle Lungenerkrankungen

ARDS „acute respiratory distress syndrome“, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, EKG Elektrokardiographie, GvHD „graft-versus-host disease“, o.Z. ohne Zulassung, PCP Pneumocystis pneumonia, WHO World Health Organization.

ambulant über Port- und Pumpensysteme applizierten Tumortherapien z. B. Koronarischämien unter 5-Fluorouracil (5FU) oder anaphylaktische Spätreaktionen nach Erstgaben von Antikörpern das Spektrum notärztlicher Einsätze beeinflussen werden. Aus infektiologischer Perspektive sind die verschiedenen krankheitsassoziierten oder medikamentös induzierten

Immundefektsyndrome mit einer notwendigen Berücksichtigung atypischer, viraler oder Pilzerreger bei der empirischen Antibiotikaauswahl von Interesse. In der operativen Intensivmedizin sind die potenziellen Nebenwirkungen des „Vascular-endothelial-growth-factor“- (VEGF-) Antikörpers Bevacizumab von Bedeutung, die entsprechend der antiangiogene-

tischen Wirkung eine arterielle Hypertonie (laut Fachinformation bis zu 34% der Fälle), schwerere Blutungen, Grad 3–5 der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC; in 0,4–5% der Fälle), Epistaxis (in 20–40% der Fälle), Wundheilungsstörungen oder Perforationen des Magen-Darm-Traktes (in 0,2–1% der Fälle) umfassen können ([822 | Der Anaesthesist 8 · 2009](http://www.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

fachinfo.de; [3, 4]). Die protrahierte physiologische Wirkung kann bis zu 12 Wochen (4 Halbwertszeiten) nach Absetzen der Substanz andauern; dennoch wurde auch eine gastrointestinale Perforation unter Bevacizumab 10 Monate postoperativ beschrieben [5]. Die nur teilweise reversiblen peripheren Polyneuropathien nach Gabe von Platinderivaten, Vinca-Alkaloiden, Taxanen oder Thalidomid/Lenalidomid, die allesamt zunehmende Verbreitung durch erweiterte Indikationsspektren finden, können die nachfolgende Option zur Regionalanästhesie durch Beeinträchtigung des neurophysiologischen Monitorings verhindern.

Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen nehmen bei der Applikation von Tumortherapeutika einen hohen Stellenwert ein; durch diese sind Krebspatienten in hohem Maß gefährdet. Neben wechselseitigen Medikamenteneinflüssen auf die intestinale Resorption (bei oraler Anwendung), auf die Metabolisierung zur Aktivierung von „pro-drugs“ (wie z. B. Cyclophosphamid) und auf die Proteinbindung bzw. Bindung an Trägermoleküle sind Einflüsse auf die renale Elimination und intrahepatische Metabolisierung hierfür verantwortlich. Als Schnittstelle für Arzneimittelinteraktionen erweist sich hierbei die Subgruppe CyP450 3 A4/A5 des Zytochrom-P-Enzymsystems, mithilfe deren viele klassische Zytostatika, nichtzytotoxische Targeted therapies, tumorwirksame Hormonpräparate und in der Supportivtherapie eingesetzte Medikamente (Dexamethason, Makrolidantibiotika, Azolantimykotika) metabolisiert werden. Von den bekannten CyP450-Enzyminduktoren finden vor allem Johanniskraut [6] und Dexamethason bei Tumorpatienten Anwendung, während der Einsatz „klassischer“ Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Phenytoin eine Rarität bleibt. Von den bekannten *Hemmstoffen* des CyP450-Systems kommen in der Tumortherapie vor allem Allopurinol, Ciprofloxacin, Makrolidantibiotika, Azolantimykotika (insbesondere Ketoconazol), östrogenhaltige Präparationen oder Interferon- $\alpha$  zum Einsatz, unter denen eine verstärkte Wirkung z. B. von Benzodiazepinen, Fentanyl oder auch von Zytostatika beobachtet werden kann ([7, 8];

■ **Tab. 2.**

## Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2009 · 58:821–826 DOI 10.1007/s00101-009-1561-9  
© Springer Medizin Verlag 2009

B. Alt-Epping · S. Alt-Epping · M. Quintel · F. Nauck

### Entwicklungen der modernen Onkologie. Auswirkungen auf Anästhesie und Intensivmedizin

#### Zusammenfassung

Patienten mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien können für den Anästhesisten mit seinen vielschichtigen Kernkompetenzen (Narkoseführung, Intensiv-/Notfallmedizin, Schmerztherapie und Palliativmedizin) eine besondere Herausforderung darstellen, die u. a. auf systemische Krankheitsmanifestationen, insbesondere in metastasierten Stadien, auf komplexe Folgewirkungen toxischer onkologischer Therapien, insbesondere in kurativ intendierten Behandlungskonzepten, auf schwierige ethische Entscheidungsfindungen, insbesondere in Akutsituationen, und auf die besondere emotio-

nale Situation des Patienten, die sich durch den gesamten Erkrankungsverlauf hindurchziehen kann, zurückzuführen ist. Hinzu kommt eine Vielzahl neuer Entwicklungen in der modernen Onkologie, die diese Besonderheiten onkologischer Patienten erschweren und direkten Einfluss auf anästhesiologisches Tun haben können und daher im Folgenden dargestellt werden.

#### Schlüsselwörter

Moderne Onkologie · Perioperatives Management · Neue Substanzen · Interaktionen · Nebenwirkungen

### Developments in modern oncology. Ramifications for anesthesia and intensive care medicine

#### Abstract

Patients with solid tumors and hematological neoplasia can be a special challenge for anesthesiologists with their multilayered core competences (induction of anesthesia, intensive care, emergency medicine, pain therapy and palliative medicine) due to the systemic manifestation of the disease especially in metastatic stages, to complex sequelae of toxic oncologic therapy especially in curatively intended treatment concepts, to difficult ethical decision-making especially in acute situations and to the special emotional state of the patient which can extend throughout the

complete course of the disease. In addition there are many new developments in modern oncology, which complicate the special characteristics of oncology patients, can have a direct influence on the anesthesiologic approach and will, therefore, be presented in this article.

#### Keywords

Modern oncology · Perioperative management · New substances · Interactions · Side effects

**Tab. 2** Arzneimittelinteraktionen am Beispiel der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in Abhängigkeit des Zytochrom-P3A4-Systems. (<http://www.fachinfo.de>)

Tumorwirksame TKI z. B.	Erhöhte TKI-Wirkkonzentration durch CYP3A4-Inhibitoren z. B.	Verminderte TKI-Wirkkonzentration durch CYP3A4-Induktoren wie z. B.	Auswirkungen einiger TKI durch eigene CYP-C34-Inhibition auf Substrate wie z. B.
Erlotinib/Tarceva®	Ketoconazol	Dexamethason	Statine (außer Pravastatin)
Imatinib/Glivec®	Erythromycin	Phenytoin	Dihydropyridin-Kalzium-Kanalblocker
Lapatinib/Tyverb®	Clarithromycin	Carbamazepin	Midazolam
Sorafenib/Nexavar®	Ritonavir	Rifampicin	Diazepam
Sunitinib/Sutent®	Grapefruitsaft	Phenobarbital	Fentanyl
	Amiodaron	Johanniskraut	Alfentanil

Neben den zytochromabhängigen Interaktionen sind weitere Wechselwirkungsmechanismen vorstellbar, wie z. B.:

- kumulative Nephro- (und Oto-)Toxizität bei der Kombination von Cisplatin/Carboplatin mit Schleifendiuretika, Aminoglykosiden, Cephalosporinen und i.v.-Röntgenkontrastmitteln (bei der ausgeprägten Begleithydration zur Infusion von Cisplatin und der damit verbundenen hohen Volumenbelastung sollten für eine eventuell notwendige forcierte Diurese keine Schleifendiuretika, sondern z. B. D-Mannitol eingesetzt werden);
- kompetitive Hemmung des Docetaxelmetabolismus durch Makrolide, Azole, aber auch Midazolam;
- kompetitive Hemmung des renalen tubulären Säure-„carriers“ durch Piperacillin, Probenecid oder nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) mit erhöhter Toxizität von Antifolaten wie Methotrexat, Raltitrexed oder Pemetrexed;
- massiv erhöhte (potenziell letale) Plasmakonzentration von 5FU bei gleichzeitiger Gabe der gegen Herpes-simplex-Virus (HSV) und Herpes-zoster-Virus (VZV) eingesetzten Nukleosidanaloga Brivudin und Sorivudin durch Hemmung des 5FU abbauenden Enzyms Dihydropyrimidindehydrogenase;
- kumulative Organtoxizität (Knochenmark, Lunge u. a.) durch Kombination mehrerer Chemotherapeutika, auch mit begleitender Strahlentherapie;
- gestörte hepatische Elimination von Zytostatika durch potenziell hepatotoxische Medikamente (wie sie auch

in der Anästhesie und Intensivmedizin eingesetzt werden).

Die Vielzahl neuer Substanzen in der Tumorthherapie trägt hier zur polypharmakologischen Komplexität bei und stellt für die Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin eine zusätzliche Herausforderung dar.

### Konzeptuelle Entwicklungen

#### Multimodale Tumorthherapie

Eine zweite wesentliche Entwicklung in der modernen Onkologie vollzieht sich innerhalb der multimodalen (in der Regel kurativ intendierten) Tumorthherapie, bei der vor der operativen Entfernung des Tumors eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie durchgeführt wird. Diese veränderte Behandlungssequenz findet sich mittlerweile bei vielen soliden Tumoren wie z. B. Mamma-, Magen-, Bronchial- oder Rektumkarzinomen. Die Verlagerung systemischer oder lokal tumor kontrollierender Therapien in die präoperative Behandlungsphase kann zu therapiebedingt veränderten Gewebeeigenschaften führen; dies hat Auswirkungen und Risiken sowohl auf das operative und anästhesiologische Prozedere als auch auf die postoperative/intensivmedizinische Nachsorge. So wurde beim lokal fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom [„non small cell lung cancer (NSCLC) stage“ IIIA] eine postoperative Mortalitätsrate von 26% nach Pneumektomie nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie, zumeist aufgrund respiratorischer Komplikationen/ARDS, aufgezeigt [9]. Beim Magenkarzinom hat sich die perioperative (prä- und

postoperative) Chemotherapie infolge des britischen Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial [10] aufgrund der signifikanten Verbesserung des Gesamt- und Fünfjahresüberlebens im Vergleich zur alleinigen Operation durchgesetzt, sodass aktuell diverse Chemotherapeutika und auch operationsrelevante Antikörper wie Bevacizumab (MAGIC-B) in diesem Zusammenhang getestet werden [11]. Präoperative *Radiochemotherapiekonzepte* führten in bisherigen Phase-II-Studien bei jedem fünften Patienten zu lebensbedrohlichen (Grad-IV-)Toxizitäten und gingen mit einer erhöhten postoperativen Komplikations- sowie Sterblichkeitsrate einher [11].

#### Metronomische (Erhaltungs-)Therapien

Insbesondere in palliativ intendierten Therapieregimes setzten sich sog. metronomische (Erhaltungs-)Therapien durch. In deren Rahmen werden Tumortheraeutika bis zum neuerlichen Tumorprogress eher niedrig dosiert appliziert, im Gegensatz zu zyklischen Chemotherapie-schemata, die die Tumortheraeutikagabe in hoher Dosisintensität und in bestimmten Zeitabständen (z. B. alle 3 Wochen) vorsehen. Der Erfolg dieser Therapie-sequenzen, in Verbindung mit den neuen medikamentösen Optionen, hat dazu geführt, dass bei bestimmten soliden Tumoren bereits von einer „chronischen“ Erkrankung gesprochen und die tumorspezifische Therapie bis in den späten Erkrankungsverlauf fortgesetzt wird [12]. Dadurch nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient unter laufender Tumorthherapie eine Allgemeinanästhesie benötigt, zu.

#### Supportivtherapie

Auch die Supportivtherapie (d. h. die Kontrolle tumortheraeutieassoziiierter Nebenwirkungen) hat in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gemacht; dies resultiert ebenfalls in einer Ausweitung des Einsatzes von Chemotherapie oder anderen Tumortheraeutiekonzepten [13].

Durch die veränderten Applikations-schemata, die verbesserte Supportivthe-rapie und auch aufgrund bestimmter ab-rechnungstechnischer Voraussetzungen werden chemotherapeutische Behand-lungen immer häufiger ambulant durch-geführt, sodass hier die Kontaktfläche z. B. zu Versorgungsstrukturen der Not-fallmedizin zunimmt.

Die wichtigen Entwicklungen der mo-dernen Tumorchirurgie („multimodale statt mutilierende Tumorchirurgie“) sind andernorts dargestellt [14].

## Epidemiologische Entwicklungen

### Patienten nach abgeschlossener Tumorthherapie

Als dritte, anästhesiologisch relevante Ent-wicklung müssen epidemiologische Daten und Projektionen genannt werden. Tumor-erkrankungen werden aufgrund des de-mographischen Wandels häufiger; bereits jetzt nehmen sie nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen den zweithöchsten Stellen-wert der Gesamttodesursachen ein. Dem-entsprechend sind Patienten

- mit aktuellen hämatologischen und onkologischen Grunderkrankungen,
- unter laufender Tumorthherapie,
- nach neoadjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie in multimodalen Tu-mortherapiekonzepten sowie
- nach früherer, abgeschlossener Tu-morthherapie bzw. nach kurativ behan-delter Erkrankung

in allen klinischen Bereichen immer öfter anzutreffen. Patienten, die sich in Lang-zeitremission nach einer Krebserkrankung befinden („geheilt“ sind), können dennoch eine Vielzahl kardialer, pulmonaler, infektiologischer, neurologischer und neuropsychiatrischer Besonderheiten aufweisen, wie an den folgenden Beispielen deutlich wird.

Nach dem Einsatz von Anthrazyklin-chemotherapeutika (z. B. Doxorubicin, Epirubicin) kann es einerseits zu akuten kardiotoxischen Nebenwirkungen kommen (in der Regel Rhythmusstörungen und ST-Strecken-Veränderungen). Andererseits tritt eine dosisabhängige kumulative Organtoxizität auf, die sich auch noch nach Jahren als kongestive dilata-

tive Kardiomyopathie erstmanifestieren kann. Insofern ist auch bei jüngeren Pa-tienten (z. B. Patientinnen mit der Vorge-schichte einer kurativ behandelten Mam-makarzinomerkrankung mit stattgehabter adjuvanter anthrazyklinhaltiger Chemo-therapie oder bei Patienten, die in ihrer Kindheit chemotherapeutisch behandelt wurden) eine präoperative echokardio-graphische bzw. weitergehende kardiolo-gische Abklärung begründet.

Aufgrund der langen Halbwertszeit des Anti-EGF-Rezeptorantikörpers Tras-tuzumab (bis zu 24 Wochen nach letz-ter Applikation nachweisbar) ist nach der letzten Applikation mit einer protra-hierten kardiodepressiven Wirkung zu rechnen. Neuere Analysen von Studien-patientinnen mit Mammakarzinom zei-gen, dass die linksventrikuläre Ejektions-fraktion (LVEF) stärker abnimmt als bis-her angenommen, und lassen die bishe-rige Annahme hinterfragen, die Trastu-zumab bedingte Kardiotoxizität sei rever-sibel [15, 16].

Nach einer cisplatinhaltigen Chemo-therapie kann eine lebenslang einge-schränkte Nierenfunktion bestehen blei-ben, sodass die Beurteilung eines „norm-wertigen“ Kreatininwerts (eingedenk des-sen eingeschränkter Aussagekraft) zur Einschätzung einer „unauffälligen“ Nie-renfunktion ggf. nicht ausreicht, sondern subtilere Parameter (z. B. Clearance) zur Beurteilung herangezogen werden sollten, sofern die Nierenfunktion für die geplante Intervention von größerer Bedeutung ist.

Infolge einer busulfanhaltigen Chemo-therapie (z. B. eingesetzt in der Konditio-nierung vor hämatopoetischer Stamm-zelltransplantation) können Lungenge-rüstveränderungen mit nachfolgender restriktiver Ventilationsstörung und ent-sprechendem präoperativen Abklärungs-bedarf sowie intraoperativem anästhesio-logischen Management lebenslang per-sistieren.

In der Behandlung solider Tumoren und in der Hämatookologie werden stammzellbasierte Therapien bei vielen Grunderkrankungen und auch bei älteren Patienten eingesetzt. Hier müssen Thera-piekonzepte mit körpereigenen, im Vor-feld apheresierten („autologen“) Stamm-zellen von den in der kurativ intendierten Leukämie- und Lymphomtherapie einge-

setzten „allogenen“ Fremdspendertrans-plantationen, denen eine Stammzellspen-de eines Familienangehörigen („Familien-spender“) oder eines nichtverwandten Fremdspenders („matched unrelated do-nor“, MUD) vorausgeht, unterschieden werden. Allogene Therapiekonzepte wei-sen aufgrund hämatologischer, hämosta-seologischer, immunologischer und infek-tiologischer Komplikationen eine erheb-liche therapieassoziierte Morbidität sowie Mortalität auf und führen daher nicht sel-ten zu intensivmedizinischen Interventio-nen, bei denen eine enge Zusammenar-beit mit der hämatologischen Abteilung entscheidend ist. In zunehmendem Maß werden jedoch auch in (Langzeit-)Remis-sion befindliche („geheilte“?) Leukämie- und Lymphompatienten längere Zeit nach allogener Stammzelltransplantation z. B. aufgrund anderer Indikationen intensiv-medizinisch oder anästhesiologisch be-treut. Auch hier ist eine enge Kooperati-on mit der vorbehandelnden hämatolo-gischen Abteilung unabdinglich, da der Grad der transplantatassoziierten oder medikamentös induzierten Immunsup-pression erheblich variieren kann und spät auftretende chronische Formen einer Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) mit ihren verschiedenen, auch lebensbe-drohlichen Manifestationen erkannt so-wie behandelt werden müssen.

Prinzipiell existieren für die Einschät-zung des anästhesiologischen Risikos und des Grades der präoperativ erforder-lichen Diagnostik vor dem Hintergrund einer anamnestischen Tumorerkrankung bislang keine Standards, jedoch sollte die vorbehandelnde onkologische Einrich-tung Auskünfte über stattgehabte Thera-pie, eventuelle Komplikationen und po-tenzielle Spätfolgen geben können.

### Patienten im höheren Lebensalter

Neben der Erwartung, dass immer mehr Patienten mit abgeschlossener Tumor-therapie in operativen Settings anzutref-fen sein werden, muss festgehalten wer-den, dass Tumorerkrankungen eine deut-lich steigende Inzidenz mit dem höheren Patientenalter aufweisen. Neoplasien zäh-len zu den „Alterserkrankungen“.

Zwar strebt die geriatrische Onkologie ein den klinischen und funktionellen (so-

wie molekulargenetischen/immunhistochemischen) prognostischen Voraussetzungen angemessenes Tumorthherapiekonzept an, das potenzielle perioperative Komplikationen in die Therapieentscheidung einbezieht. So wird in einem multimodalen Konzept bei älteren Tumorpatienten der Stellenwert der definitiven Radiochemotherapie z. B. beim nichtkleinzeligen Bronchialkarzinom oder bei Kopf-/Halstumoren anstelle einer ausgedehnten Operation höher sein als bei jüngeren Patienten. Dennoch wird sich aus den genannten Entwicklungen auch ergeben, dass häufiger ältere Patienten unter laufender Tumorthherapie oder im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes zur Operation vorgestellt werden. Hier treten potenzielle Organinsuffizienzen vor dem Hintergrund zusätzlicher therapieassoziiertes Nebenwirkungen und tumorassoziiertes (infiltrativer bzw. metastatischer) Organläsionen, zudem die allgemeine klinische Vulnerabilität („frailty“) geriatrischer Patienten und die tumor-kachexiebedingten sowie altersabhängigen Veränderungen der physiologischen Kompartimente in den Blickwinkel.

### Ethische Fragen

Neben den pharmakotherapeutischen, konzeptuellen und epidemiologischen Entwicklungen bei Patienten mit Tumorerkrankungen hat sich – nicht zuletzt durch eine breite gesellschaftliche und politische Debatte getriggert – eine bewusste Auseinandersetzung mit der möglichen Inkurabilität einer Krebserkrankung ausgeprägt. (Eine primäre oder im weiteren Krankheitsverlauf sich abzeichnende Inkurabilität besteht in ca. zwei Drittel aller diagnostizierten Tumorerkrankungen.) Zunehmend verleihen Patienten ihrer autonomen Willensentscheidung durch Vorausverfügungen (Patientenverfügung bzw. Vorsorgevollmacht) Ausdruck, und immer öfter bemühen sich Pflegendes, Ärzte und ggf. andere Berufsgruppen, die Wünsche des Patienten bezüglich einer medizinischen Intervention und Behandlung vor dem Eindruck einer inkurablen Situation oder des Lebensendes zu explorieren. Die Fragen einer etwaigen Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung gewinnen im perioperativen oder intensiv- und not-

fallmedizinischen Bereich nicht zuletzt aufgrund der engen Zeitgrenzen ein besonderes Gewicht, sodass ein hohes Maß an kommunikativer Kompetenz und klinischer Abwägung vonnöten ist. Hierfür werden in Deutschland in zunehmendem Maß Strukturen der klinischen Ethikberatung (Konsil, Fallbesprechung, Komitee) in Ergänzung zu einer eher klinisch orientierten Kooperation aus Anästhesie und Onkologie etabliert; zudem leisten bereits heute palliativmedizinische Versorgungseinrichtungen mit ihrem interdisziplinären und multiprofessionellen Behandlungsansatz auch auf Intensivstationen [17] und in der Notfallmedizin [18] Unterstützung bei der vorausschauenden Planung, der moderierenden Strukturierung und der ethischen Bewertung klinischer Entscheidungssituationen.

### Fazit für die Praxis

**Die Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen unterliegt einem rasanten, vielschichtigen und paradigmatischen Wandel. Pharmakotherapeutische, konzeptuelle, epidemiologische und ethische Aspekte der modernen Onkologie werden auch konkrete Auswirkungen auf die Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin haben und neue Bewertungsgrundlagen für neue klinische Konstellationen von Tumorpatienten erfordern, die diese Übersicht aufzuzeigen sucht.**

### Korrespondenzadresse

**Dr. B. Alt-Epping**  
Abteilung Palliativmedizin, Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
Robert-Koch-Str. 40, 37099 Göttingen  
bernd.alt-epping@med.uni-goettingen.de

**Interessenkonflikt.** Keine Angaben

### Literatur

1. Sobrero A, Andretta V (2008) Small molecule inhibitors of tyrosine kinase: waiting for the good news in colorectal cancer. *Onkologie* 31:224–225
2. Alt-Epping B, Jung W, Nauck F (2007) Symptomkontrollierende Effekte der Chemotherapie – Ergänzung palliativer Konzepte? *Onkologie* 13:619–624
3. Grünwald V, Soltan J, Ivanyi P et al (2009) Molecular targeted therapies for solid tumors: management of side effects. *Onkologie* 32:129–138

4. Lordick F, Siewert JR (2008) Bevacizumab-bedingte chirurgische Komplikationen. *Chirurg* 79:356–360
5. Abbrederis K, Kremer M, Schuhmacher C (2007) Ischämische Anastomosenperforation im Bereich einer Ileotransversostomie unter Therapie mit Bevacizumab. *Chirurg* 78:351–355
6. Timothy GJ, Wessel TR, Arant CB et al (2006) Complementary and alternative medicine use among individuals participating in research: implications for research and practice. *Pharmacotherapy* 26:1794–1801
7. Peters HD (2007) Arzneimittelinteraktionen von in der Onkologie angewendeten Pharmaka. *Best Pract Oncol* 2:44–55
8. Lipp HP (2007) Arzneimittelinteraktionen mit Zytostatika. *Onkologie* 13:801–812
9. Albain KS, Swann RS, Ruschet VR et al (2005) Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup Trial 0139 (R9309). ASCO, oral presentation, [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Virtual+Meeting?&vmview=vm\\_session\\_presentations\\_view&confID=34&sessionID=715](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Virtual+Meeting?&vmview=vm_session_presentations_view&confID=34&sessionID=715)
10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al, for the MAGIC Trial Participants (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20
11. Lordick F (2009) Perioperative Therapie bei Adenokarzinomen des Magens und ösophagogastralen Übergangs. *Onkol heute* 1:24–29
12. Earle CC, Landrum MB, Souza JM et al (2008) Aggressiveness of cancer near the end of life: is it a quality-of-care issue? *J Clin Oncol* 26(23):3860–3866
13. Alt-Epping B, Nauck F (2008) Supportivtherapie, Best Supportive Care und Palliativmedizin – Symptomkontrolle aus verschiedenen Blickwinkeln. *Pharm Fokus Onkol* 1
14. Schlag PM, Liebeskind U, Tunn PU et al (2000) Multimodale statt multilinerende Tumor Chirurgie. *Onkologie* 6:198–207
15. Kneba M, Schrader C, Köhne H (2009) Antikörpertherapie in der Hämatologie und Onkologie, Teil 2. *Med Clin* 104:28–49
16. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW et al (2007) Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 25:5532–5533
17. Nauck F (2008) Entscheidungsfindung in der Intensivmedizin. In: Junginger T, Pernecky A, Vahl CF, Werner C (Hrsg) Grenzsituationen in der Intensivmedizin. Entscheidungsgrundlagen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
18. Nauck F, Alt-Epping B (2008) Crises in palliative care – a comprehensive approach. *Lancet Oncol* 9(11):1086–1091