



Krebspatienten in der operativen Intensivmedizin

Allgemeines

Maligne Erkrankungen gehören zu den weltweit führenden Todesursachen [1]. Ausgangspunkt für die Entstehung von Krebserkrankungen sind komplexe Störungen im Genmaterial. Bedingt durch die lebenslang andauernden Zellteilungen sind spontane Veränderungen im Erbgut häufig. In seltenen Fällen werden krebsbegünstigende genetische Faktoren vererbt. Bekannte externe Einflussfaktoren sind Zigarettenrauchen, starker Alkoholkonsum, übermäßige Einwirkung von Sonnenlicht oder auch Infektionen mit einigen Krankheitserregern wie den humanen Papillomviren (HPV). Drei wesentliche Pathomechanismen spielen eine wichtige Rolle: 1. *Onkogene*, die das Zellwachstum fördern, 2. *Tumorsuppressorgene*, die ein unkontrolliertes Zellwachstum unterdrücken, und 3. *Reparaturgene*, die aktiv werden, wenn Mutationen auftreten und in der Folge der Schaden behoben werden muss. Alle 3 Mechanismen kommen auch in gesunden Zellen vor und regulieren dort das Wachstum und die Differenzierung („Reifung“) der Zellen. Mitunter jedoch versagt das Reparatursystem. Zwischen Onkogenen und Tumorsuppressorgen entsteht dann ein Ungleichgewicht, das ein unkontrolliertes Wachstum von Zellen nach sich zieht [2]. Krebszellen unterlaufen häufig die Immunabwehr, wachsen invasiv und metastasierend. Oft nutzen sie eine umgebende Entzündungsreaktion als Wachstumsreiz [3]. Der Stoffwechsel wird für das Tumorstoffwachstum angepasst, und es werden in

soliden Tumoren neue Blut- und Lymphgefäße gebildet, die die Grundlage der Energieversorgung für die Tumorzellen sichern.

Bei der Behandlung von Krebserkrankungen werden verschiedene Therapieansätze miteinander kombiniert. Direkt gegen den Tumor richten sich eine operative Resektion und die Strahlen- und Chemotherapie. Chemotherapeutika hemmen das Tumorstoffwachstum durch Wirkung auf die Zellteilung. Bei hormonsensitiven Tumoren kommen auch Hormone- bzw. Antihormone zum Einsatz (z. B. Tamoxifen als Antiöstrogen beim Mammakarzinom). Neuere Substanzen führen zu einer Blockade wichtiger Stoffwechselwege innerhalb der Zelle (Signaltransduktionshemmer, z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren) oder sind gegen die Gefäßneubildungen im Tumor gerichtet (antiangiogen wirkende Substanzen; [4, 5]). In jüngster Zeit gewinnt auch die immunspezifische Therapie als weitere Säule der tumorspezifischen Therapie immer mehr an Bedeutung. Hierbei werden Immunzellen wieder in die Lage versetzt, die Tumorzellen, die sonst aufgrund verschiedener Fluchtmechanismen der körpereigenen Abwehr entkommen können, zu attackieren [6, 7]. Bei soliden Tumoren kommt oft eine multimodale Therapie, bestehend aus einer chirurgischen Resektion in Kombination mit einer Radio- und/oder Chemotherapie, zur Anwendung. Dabei findet meist nach der initialen Tumorexstirpation eine postoperative „adjuvante“ Therapie statt. Wird bereits vor der Operation eine systemische The-

rapie durchgeführt, spricht man von „neoadjuvante“ Therapie. Die Intention einer neoadjuvanten Chemotherapie, auch häufig in Kombination mit einer Bestrahlung, ist die maximale Reduktion des Tumors. In ausgewählten Fällen wird dieses Vorgehen auch gewählt, um überhaupt eine Operationsmöglichkeit zu schaffen [4].

Bei hämatologischen Erkrankungen steht meistens nur eine Polychemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung im Vordergrund.

Einen allgemeinen Überblick über die Prinzipien der modernen Krebstherapie geben **Tab. 1 und 2**.

Häufige Aufnahmeindikationen

Patienten nach chirurgischer Therapie solider Tumoren werden häufig auf anästhesiologisch-operativen Intensivstationen behandelt. Eine aktuelle Untersuchung der Arbeitsgruppe Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients (iCHOP) der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)/DGIIN (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin) zeigte eine Stichtagprävalenz von Krebspatienten auf deutschen Intensivstationen von fast 25 % (Kochanek et al. in press). Ähnliche Zahlen finden sich in internationalen Erhebungen [8]. Hierbei stehen meist eine postoperative Überwachung bei multimorbiden Patienten, unmittelbar perioperativ aufgetretene Organdysfunktionen oder primär chirurgisch

Tab. 1 Überblick über moderne therapeutische Verfahren in der Krebstherapie

Therapie	Indikation/Ziel/Erläuterung
Chirurgie	Tumorverkleinerung (R2-Resektion) oder komplette Tumorresektion (R0) Eingriff bei tumorbedingten Komplikationen (mechanischer Ileus, pathologische Frakturen etc.)
Strahlentherapie	Additive kurative Therapie in Kombination mit einer Polychemotherapie Palliative Therapie bei Schmerzen, Kompressionen etc.
Chemotherapie: Alkylanzien (z. B. Cyclophosphamid, Carboplatin, Temozolomid) Antibiotika (z. B. Adriamycin, Bleomycin) Antimetaboliten (z. B. Methotrexat, Azathioprin, Fluoruracil) Mitosegifte (z. B. Vincristin, Docetaxel, Cabazitaxel) Topoisomerasehemmer (z. B. Topotecan, Etoposid)	Hemmung des Tumorwachstums (kurativer oder palliativer Ansatz)
Hormontherapie	Additive Therapie bei hormonsensitiven Tumoren (kurativer Ansatz/Langzeittherapie auch palliativ)
Antikörpertherapie: Monoklonale Antikörper Bispezifische Antikörper Antikörperkonjugate	Einsatz von Antikörpern gegen spezifische Oberflächenmarker/Tumorantigene der Tumorzellen Bispezifisch: Immunkonjugat, aus Bestandteilen von 2 unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern Antikörperkonjugate: Kombination von Antikörpern, gebunden mit einem spezifischen Wirkstoff (z. B. Radionuklide, Toxine, Zytostatika, Zytokine)
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	Eingriff in die Steuerung der Immunantwort bei Tumoren (z. B. PD-1-Antikörper)
„Small molecules“	Eingriff gezielt in den Stoffwechsel von Krebszellen (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren wie z. B. Imatinib) Gezielte Induktion der Apoptose von Krebszellen (z. B. Bortezomib als Proteasominhibitor)
Antiangiogenesemedikamente	Verhindern die Neubildung von Blutgefäßen von Tumoren (Antikörper gegen Wachstumsfaktor „vascular endothelial growth factor“ [VEGF])
Zytokintherapie	Spezifische Therapie von Zytokinen oder Antikörper gegen Zytokine, um die Immunabwehr zu modulieren
Adoptiver Zelltransfer	Autologe (also vom Patienten selbst stammende) T-Zellen, die mit einem tumorantigen-spezifischen T-Zell-Rezeptor oder chimären Antigenrezeptor („CAR-T cells“) ausgestattet worden sind
Stammzelltransplantation, autolog	Rückgabe von Patienten-eigenen Stammzellen, um die Dauer der Aplasiezeit zu verkürzen
Stammzelltransplantation, allogene	Rückgabe von fremden Blutstammzellen nach einer kompletten myeloablativen Chemotherapie

PD-1 „programmed cell death protein-1“

bedingten Komplikationen im Fokus der Intensivtherapie [9].

Neben diesen „geplanten“ postoperativen Aufnahmen sind Krebspatienten gehäuft auch durch andere akute Notfallsituationen und Komplikationen gefährdet. Aufnahmegründe sind dann entweder spezifische Komplikationen

der zugrunde liegenden Krebserkrankung, Komplikationen der konservativen und chirurgischen Krebstherapie oder schwere Organdysfunktionen z. B. durch Infektionen unterschiedlichster Art. Häufige Aufnahmegründe sind in **Tab. 3** zusammengefasst. Prinzipiell kann man hierbei direkt tumorassoziierte

Erkrankungen von therapieassoziierten Aufnahmegründen unterscheiden, Mischformen sind jedoch häufig.

Tumorassoziierte Erkrankungen

Verdrängungssymptome

Schnell wachsende Tumoren können zur mechanischen Kompression und Verdrängung umgebender Strukturen führen. Bei mechanischer Kompression des Rückenmarks besteht die Gefahr irreversibler Nervenschädigungen mit persistierenden neurologischen Ausfällen. Ursächlich liegen oft paravertebrale, Wirbelkörper- oder Spinalkanalmetastasen, z. B. eines Prostata-, Lungen- oder Mammakarzinoms, vor. Bei entsprechenden Symptomen wie Schmerz und Lähmungserscheinungen ist neben der unverzüglichen bildgebenden Diagnostik (Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT]) häufig eine operative Dekompression oder strahlentherapeutische Intervention indiziert. Wenn möglich, sollte vor Therapiebeginn eine Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Flankierend kommen hochdosierte Kortikosteroide zum Einsatz (z. B. Dexamethason). Auf die Gabe von Steroiden muss vor der histologischen Diagnosesicherung bei hämato-onkologischen Erkrankungen, wenn irgendwie möglich, verzichtet werden. Führen Hirntumoren oder zerebrale Metastasen zu lokalen Verdrängungssymptomen, stehen durch Hirndruck oder Hirnödemen verursachte Probleme im Vordergrund der initialen Soforttherapie. Neben bildgebender CT, allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen und einer symptomatischen medikamentösen Hirndrucktherapie kommen bei tumorbedingten Komplikationen hochdosierte Kortikosteroide zum Einsatz. Nach initialer Stabilisierung sollten interdisziplinär neurochirurgische und/oder strahlentherapeutische Optionen geprüft werden. Eine besondere Situation stellt das Vena-cava-superior-Syndrom dar (VCS-S). Durch massive Vergrößerung von Tumormassen im oberen Mediastinum („mediastinales Massensyndrom“ z. B. bei Lymphomen) kommt es zur Kompression von Gefäßen und umge-

benden Strukturen wie der Trachea. Die vaskuläre Kompression kann Thrombosierungen auslösen und die Ausbildung von Kollateralkreisläufen begünstigen. Folge ist eine oftmals schnell auftretende und progrediente massive Schwellung und zyanotische Verfärbung im Kopf- und Halsbereich. Im Vordergrund stehen symptomatische Maßnahmen zur Sicherung der Vitalfunktionen und eine Antikoagulation bei venösen Thrombosen. Um eine raumfordernde Wirkung zu beheben, kommen nach Diagnosesicherung strahlen- und chemotherapeutische Verfahren zur Anwendung [10, 11].

Therapieassoziierte Erkrankungen und Mischformen

Respiratorische Insuffizienz

Die respiratorische Insuffizienz stellt den häufigsten Grund für Intensiv-aufnahmen bei hämatookologischen Patienten dar [11, 12]. Hierbei gilt es, malignom- und therapieassoziierte und von der hämatookologischen Grunderkrankung unabhängige, pulmonale und extrapulmonale Ursachen voneinander zu differenzieren. Die wichtigste Differenzialdiagnose beim Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz beim onkologischen Patienten ist eine infektiöse Pneumonie. Die Inzidenz liegt je nach Studie bei über 60% [13]. Neben bakteriellen Infektionen durch typische und atypische Erreger müssen auch Viren und Pilze als mögliche Erreger berücksichtigt werden. Neben dem normalen Erregerspektrum der ambulanten und nosokomial erworbenen Pneumonie sind auch *Pneumocystis jirovecii* und CMV-Viren sowie *Aspergillus* häufig nachzuweisende Erreger beim Immunsupprimierten. Eine Mehrschicht- oder hochauflösende CT-Thorax-Untersuchung ist beim hämatookologischen Patienten die diagnostische Methode der Wahl. Ergänzend zur mikrobiologischen Untersuchung aus nasopharyngealem Aspirat (Influenza A/B, Parainfluenza, RSV, Entero-, Adenoviren), endotrachealer Absaugung (Bakterien, inkl. Tuberkulose, Pilz, Herpes-/CMV-Virus-PCR), Blut (Bakterien, Pilze) und Serologie (*Chlamydia pneumoniae*, My-

Anaesthesist 2018 · 67:83–92 <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0406-9>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

T. Anneck · A. Hohn · B. Böll · M. Kochanek

Krebspatienten in der operativen Intensivmedizin

Zusammenfassung

Die Prävalenz onkologischer Erkrankungen ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig angestiegen. Durch neue Therapieoptionen können immer mehr Patienten mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden. Diese individualisierten und teilweise sehr aggressiven Therapien können jedoch auch zu schweren Nebenwirkungen führen. Diese sollten als wichtige Differenzialdiagnosen zu anderen vitalbedrohlichen Krankheitsbildern auch dem im OP und als Intensivmediziner tätigen Anästhesisten bekannt sein. Krebspatienten werden häufig auf operativen Intensivstationen aufgenommen, um Komplikationen der malignen Grunderkrankung oder auch Nebenwirkungen einer operativen oder konservativen Therapie zu behandeln. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass die maligne Grunderkrankung entgegen bisheriger Annahme keinen wesentlichen

Einfluss auf das Intensivüberleben hat. Bei der Aufnahme eines onkologischen Patienten sollte daher die akut vorliegende Organdysfunktion zunächst im Vordergrund stehen. Bei der Therapiezielplanung gilt es, nicht zu übersehen, wann ein kuratives in ein palliatives Konzept übergehen muss. Hierfür müssen neue Aufnahme-strategien und -kriterien entwickelt und evaluiert werden. In diesem Übersichtsartikel werden Diagnosen und Therapien häufiger intensivmedizinischer Krankheitsbilder von onkologischen Patienten sowie Nebenwirkungen moderner onkologischer Therapien dargelegt und Aufnahme-strategien für Patienten mit malignen Erkrankungen vorgestellt.

Schlüsselwörter

Intensivmedizin · Onkologie · Notfallmedizin · Hämatologie · Neutropenie · Anästhesie

Cancer patients in operative intensive care medicine

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. New targeted and individualized therapies and drugs provide a survival benefit for an increasing number of patients, but can also cause severe side effects. An increasing number of oncology patients are admitted to intensive care units (ICU) because of cancer-related complications or treatment-associated side effects. Postoperative care, respiratory distress and sepsis are the leading causes for admission. Tumor mass syndromes and tumor lysis may require urgent treatment. Traditional anticancer chemotherapy is associated with infections and immunosuppression. Newer agents are generally well-tolerated and side effects are mild or moderate, but overwhelming inflammation and autoimmunity can also occur. Cellular treatment, such as with chimeric antigen receptor modified T-cells, monoclonal and bispecific antibodies targeting immune effectors and tumor

cells are associated with cytokine release syndrome (CRS) with hypotension, skin reactions and fever. It is related to excessively high levels of inflammatory cytokines. Immune checkpoint inhibitors can lead to immune-related adverse events (IRAEs), such as colitis and endocrine disorders. Noninfectious respiratory complications, such as pneumonitis can also occur. Recent studies revealed that short-term and medium-term survival of cancer patients is better than previously expected. In this review article we summarize diagnostic and treatment strategies for common life-threatening complications and emergencies requiring ICU admission. Furthermore, strategies for rational admission policies are presented.

Keywords

Intensive care · Oncology · Emergency medicine · Hematology · Neutropenia · Anesthesiology

coplasma pneumoniae, *Legionella pneumophila*) sowie der Antigenbestimmung aus dem Urin (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) kommt auch einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) aus dem Segmentbronchus, der das verdächtige

Areal versorgt, gerade auch zur Diagnose einer *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie eine besondere Bedeutung zu. Besteht ein entsprechender klinisch-radiologischer Verdacht (d.h. retikulonoduläre interstitielle Verdichtungen unter Ausparung der Lungenspitze und -basis,

Tab. 2 Chemotherapeutische Verfahren

Art der Chemotherapie	Ziel der Chemotherapie
Adjuvant	Behandlung von vermuteten disseminierten Mikrometastasen, mit dem Ziel der Verbesserung der Heilungschancen
Neoadjuvant (präoperativ)	Verbesserung der Operabilität mit dem Ziel der Funktions- bzw. Organerhaltung + dem Ziel wie adjuvant
Kurativ	Ziel ist die vollständige Heilung (Vollremission)
Palliativ	Erhaltung oder Verbesserung der Lebenszeit und Lebensqualität und/oder einer langfristigen progressionsfreien Zeit ohne Chancen auf eine Heilung

Tab. 3 Häufige Aufnahmegründe von Krebspatienten auf einer Intensivstation

Tumorassoziiert	Therapieassoziiert	Gemischt/Sonstiges
Lungenembolie	Pneumonie	Akutes Nierenversagen
Vena-cava-Syndrom	Herzinsuffizienz	Leberinsuffizienz
Pleuraerguss	Sepsis, ARDS	ZNS-Veränderungen
Perikarderguss	Anämie	Fatigue-Syndrom (akut und/oder chronisch)
Pneumothorax	Lungenfibrose TRALI („transfusion associated lung injury“)	„Wasting syndrome“ (akut und/oder chronisch)
Anämie	DAH („diffuse alveolar hemorrhage“)	
Obstruktion der Luftwege	Überdosierung von Analgetika, Sedativa, Neuroleptika	
Aszites	Pneumothorax	
Lymphangiosis carcinomatosa	Arzneimittelreaktionen nach Immun- oder Chemotherapie	
Neuromuskuläres System (paraneoplastisch, ZNS-Lymphom, zerebrale Tumormetastasen)	Komplikationen nach Stammzell-/Knochenmarktransplantation	
Hyperleukozytosesyndrom	„Cytokine-release syndrome“ (CRS)	
Volumenmangelschock im Rahmen von Blutungen (Lungenblutung)	„Immune-related adverse events“ (irAE)	
Malignes spinales Kompressionssyndrom	Interstitielle Pneumonitis	
Thrombophilie oder hämorrhagische Diathese	„Engraftment syndrome“	
Hyperviskositätssyndrom	Tumorlysesyndrom	
Elektrolytstörungen, z. B. SIADH und Hyperkalzämie		
Thrombotische Mikroangiopathie (TTP)		

LDH-Erhöhung), darf die sofortige Therapie mit hochdosiertem Cotrimoxazol (90–120 mg/kgKG und Tag i.v. für mindestens 14 Tage) nicht verzögert werden. Alternativ kommt bei Kontraindikationen Pentamidin (4 mg/kgKG und Tag i.v.) oder eine Kombination aus Primaquin (30 mg/Tag) und Clindamycin (3-mal 600 mg/Tag) zum Einsatz. Besteht eine Neutropenie und liegen pulmonale Infiltrate vor, die nicht typisch für eine bakterielle Lobärpneumonie oder eine *Pneumocystis*-Pneumonie sind, muss die initiale Therapie bereits gegen *Aspergillus* wirksam sein (Voriconazol/Isavuconazol als Mittel der ersten Wahl bzw. ggf. liposomales Amphotericin B). Bei Verdacht auf eine CMV-Pneumonie wird mit Ganciclovir oder Foscarnet behandelt.

Hier sollte eine enge Rücksprache mit einem Infektiologen [14, 15] erfolgen.

Zur Sicherstellung der Oxygenierung scheint ein limitierter Therapieversuch mit nichtinvasiver Ventilation (NIV) oder „high-flow oxygen“ (NFNC) gerechtfertigt [10]. Kommt es hierunter jedoch nicht zu einer Besserung oder sogar zu einer Verschlechterung der respiratorischen Situation, sollten binnen kurzer Zeit rechtzeitig eine endotracheale Intubation und invasive Beatmung durchgeführt werden. Eine unnötig herausgezögerte Intubation führt zu einer Prognoseverschlechterung [16].

Sepsis

Patienten mit malignen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko, eine Sepsis zu erleiden [8]. Aufgrund der anzunehmenden Immunsuppression durch Therapie und Tumorerkrankung ist gezielt auch nach sonst eher seltenen Krankheitserregern zu fahnden. Bei ca. 30 % der neutropenischen Patienten mit einer Sepsis kann eine Bakteriämie nachgewiesen werden. Neben gramnegativen Bakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella*-, *Enterobacter*-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* u. a.) müssen aufgrund der hohen Zahl von implantierten i.v.-Katheter-Systemen mittlerweile auch grampositive Erreger (Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, inkl. MRSA, *Enterococcus*-Spezies u. a.) vermehrt in Betracht gezogen werden. Pilzinfektionen mit *Candida*-Spezies und *Aspergillus* kommen insbesondere bei Patienten mit einer prolongierten Neutropeniephase vor [17]. Zur Diagnosesicherung und Erregeridentifizierung ist, wie im Abschn. „Respiratorische Insuffizienz“ beschrieben, umfangreiches Material zu gewinnen und aufzuarbeiten. Prokalzitonin (PCT) scheint auch bei neutropenischen Patienten mit Fieber in der Lage zu sein, infektiöse von nichtinfektiösen Ursachen zu unterscheiden. Dabei sollte jedoch beachtet werden, dass bei neutropenischen Patienten die PCT-Induktion reduziert sein kann [18]. Zum Ausschluss schwerer bakterieller Infektion sollten daher niedrigere Grenzwerte (z. B. 0,1–0,25 ng/ml) angesetzt werden bzw. die Dynamik des PCT-Verlaufs beobachtet werden [19]. Gerade bei schweren Verläufen mit massiver Inflammation (auch postoperativ) und/oder Multiorganversagen werden hingegen auch sehr hohe PCT-Werte beobachtet. Eine Steuerung der Länge der antibiotischen Therapie mit PCT kann für diese Patienten derzeit nicht empfohlen werden, da hierzu keine intensivmedizinischen Studien vorliegen.

Systemische Pilzinfektionen können ebenfalls zu erhöhten Konzentrationen von PCT führen. Häufig erreichen die gemessenen Werte jedoch nicht die Höhe wie bei einer bakteriellen Sepsis. Da-

her sollte bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis und nur moderat erhöhtem PCT oder auch bei unter Therapie nicht-abfallendem PCT an eine Pilzinfektion gedacht werden [20]. Bei Autoimmunerkrankungen besitzen signifikant erhöhte PCT-Konzentrationen eine ausreichende Genauigkeit für systemische Infektionen, unabhängig davon, ob eine immunsuppressive Therapie oder Kortikosteroide eingesetzt werden [21]. Ebenso führen auch Tumorerkrankungen nicht zu einer relevanten PCT-Erhöhung, solange nicht sekundäre Infektionen oder eine systemische Inflammation hinzutreten. Lediglich für das C-Zell-Karzinom der Schilddrüse sind erhöhte PCT-Konzentrationen beschrieben [22], sowie in seltenen Fällen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.

Insbesondere beim neutropenischen Patienten mit Fieber ist therapeutisch die unverzügliche Verabreichung eines geeigneten Antibiotikums von herausragender Bedeutung [15]. Empfohlen wird bereits initial eine Therapie mit Meropenem, Imipenem/Cilastatin oder Piperacillin/Tazobactam. Bei Verdacht auf eine Infektion mit resistenten Erregern muss die Therapie dem Resistogramm gemäß angepasst werden. Entfiebert der Patient nach 72 h nicht unter der initialen antimikrobiellen Therapie, oder vermutet man eine längere Neutropeniephase, sollte mittels eines Dünnschicht-CT des Thorax eine mögliche Pilzinfektion ausgeschlossen werden. Falls pilztypische Infiltrate vorliegen, so wird ein schimmelpilzwirksames Antimykotikum (Voriconazol/Isoavuconazol, liposomales Amphotericin B) zusätzlich verabreicht. Die initiale intensivmedizinische Therapie unterscheidet sich auch beim hämatoonkologischen Patienten nicht von den allgemeinen Grundsätzen der Sepsisempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC) aus dem Jahr 2016 [23, 24]. Materialgewinnung, zeitnahe Antibiotikatherapie, wenn möglich Fokussanierung und Stabilisierung der Vitalfunktionen haben oberste Priorität. Die grundsätzliche Gabe von G-CSF beim neutropenischen Patienten, z. B. im Rahmen einer Sepsis, führt nicht zu einer Senkung der Mortalität und kann bei pulmonalen Infektionen sogar

zu einer Verschlechterung der respiratorischen Situation führen (exogenes „engraftment syndrome“). Die Gabe von G-CSF oder auch anderen Wachstumsfaktoren sollte daher nur im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen.

Tumorlysesyndrom

Kommt es spontan oder durch eine Therapie zu einem massiven Tumorzellerfall, werden große Mengen von intrazellulären Substanzen wie Kalium, Phosphat und Harnsäure freigesetzt. Werden die Ausscheidungskapazitäten überschritten, drohen Elektrolytstörungen sowie metabolische Entgleisungen. Die Ausfällung von Kalziumphosphat kann ein akutes Nierenversagen begünstigen. Besonders gefährdet sind Patienten mit schnell proliferierenden Tumoren oder mit großer Tumormasse und einer eingeschränkten Nierenfunktion. Somit tritt ein Tumorlysesyndrom gehäuft bei hämatologischen Neoplasien wie aggressiven Lymphomen und akuten lymphatischen Leukämien auf. Bei soliden Tumoren ist es seltener. Meist entsteht ein Tumorlysesyndrom erst nach Beginn der Therapie. Gefährdet sind insbesondere auch Patienten mit Lymphomen, die Kortikosteroide erhalten. Hier kann es unmittelbar nach Therapiebeginn zur Freisetzung großer Mengen intrazellulärer Substanzen kommen. Entwickeln sich ein akutes Nierenversagen, zerebrale Krampfanfälle oder Herzrhythmusstörungen, spricht man von einem manifesten Tumorlysesyndrom. Warnhinweise (sog. laborchemisches Tumorlysesyndrom) ergeben sich insbesondere aus erhöhten Werten für Laktatdehydrogenase, Phosphat, Kalium und Harnsäure sowie erniedrigten Kalziumwerten. Prophylaktisch ist eine adäquate Hydrierung sicherzustellen. Bei hohem Risiko sollten mehrmals täglich Laboruntersuchungen erfolgen und die Diurese engmaschig überwacht werden. Patienten mit manifestem Tumorlysesyndrom müssen intensivmedizinisch überwacht werden, und Elektrolytstörungen müssen, ggf. auch durch frühzeitigen Einsatz von extrakorporalen Nierenersatzverfahren, korrigiert werden. Eine Harnalkalisierung ist heute

obsolet, um nicht die Ausfällung von Kalziumphosphat zu begünstigen. Zur Harnsäuresenkung kommt Allopurinol/Febuxostat oder bei hohem Risiko i.v.-verabreichte Rasburicase zum Einsatz. Rasburicase wandelt Harnsäure in das gut wasserlösliche Allantoin um, das ausgeschieden werden kann. Bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist Rasburicase kontraindiziert [11, 25, 26].

Toxische Nebenwirkungen einer Krebstherapie

Wichtig zur differenzialdiagnostischen Einordnung ist hierbei eine sorgfältige (Fremd-)Anamnese über die Art und Dauer einer eingeleiteten Tumorthherapie, verwendete Substanzen und Adjuvantien (Steroide) sowie eine evtl. Beteiligung an klinischen Untersuchungen. Hier sollte das Studienzentrum als Ansprechpartner kontaktiert werden, um genaue Informationen über die verabreichten Substanzen zu erhalten.

Nervensystem

Chemotherapeutika und lokale Bestrahlungen weisen zahlreiche neurotoxische Effekte auf. Die Patienten sind dadurch für Neuropathien und Enzephalopathien prädisponiert. Im perioperativen Kontext sollte dies in die Differenzialdiagnosen eines Delirs einbezogen werden. Parästhesien werden häufig nach Vincristintherapie berichtet. Hochdosierte Steroidtherapien fördern eine Myopathie [4].

Kardiovaskuläres System

Kardiotoxische Wirkungen sind v. a. für die Anthrazykline (z. B. Doxorubicin, Idarubicin) beschrieben worden. Sie schädigen die Kardiomyozyten durch Radikalbildung. Klinisch kommt es häufig früh nach Therapiebeginn zu Arrhythmien, QT-Zeit-Verlängerungen und Herzinsuffizienzzeichen. Eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie kann auch spät einsetzen und chronifizieren. Die Chemotherapeutika Fluoruracil und Capecitabin sind mit ischämischen Nebenwirkungen as-

soziiert, hingegen können Paclitaxel und Thalidomid zu schweren Bradykardien mit der Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie führen. Viele Tumorerkrankungen prädisponieren zur Entwicklung von thrombembolischen Ereignissen. Werden Angiogenesehemmer (sog. EGF- und VEGF-Inhibitoren) eingesetzt, kommen Lungenembolien genauso wie ventrikuläre Funktionsstörungen häufiger vor. Auch eine Strahlentherapie des Mediastinums geht nicht selten mit myokardialen Fibrosierungen und ischämischen Komplikationen einher. Diagnostisch wegweisend ist hier v. a. eine Echokardiographie [4].

Respiratorisches System

Durch Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich können Fibrosierungen im Bereich der Trachea auftreten, die das Atemwegsmanagement deutlich erschweren. Darüber hinaus können zahlreiche Chemotherapeutika und/oder Bestrahlung zu Lungenschädigungen führen. Am bekanntesten ist die radikalvermittelte Toxizität durch Bleomycin. Bis zu 20 % der Patienten entwickeln im Verlauf eine Pneumonitis. Sekundäre Fibrosierungen können noch Jahre später entstehen. Die pulmonalen Schädigungen durch Bleomycin werden durch erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen begünstigt, sodass mit den niedrigsten möglichen Konzentrationen im Rahmen einer perioperativen Versorgung oder Intensivtherapie zu arbeiten ist. Eine Steroidgabe kann den Verlauf günstig beeinflussen [4]. Auswirkungen auf das respiratorische System sind auch häufige Nebenwirkungen einer Strahlentherapie und auch Bestandteil der „immune-related adverse events“ (irAE) moderner individualisierter Krebstherapien [27].

Nierenfunktion

Viele Chemotherapeutika sind nierentoxisch. Eine sorgfältige Überwachung der Retentionsparameter, Hydrierung und Vermeidung weiterer nephrotoxischer Medikamente ist daher wichtig. So prädisponiert Cisplatin z. B. zu Niereninsuffizienz und Hypomagnesiämie. Eine Besonderheit von Cyclophosphamid ist

die Induktion eines Syndroms der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH) durch einen direkten Effekt auf die Nierentubuli sowie eine hämorrhagische Zystitis [4].

Nebenwirkungen der Antikörper- und Immuntherapien

Die modernen Krebstherapien beinhalten immer öfter zielgerichtete Interventionen durch spezifische Antikörper gegen Tumorzellantigene wie das B-Lymphozyten-Antigen CD20 und den „epidermal growth factor receptor“ (Rituximab, Cetuximab), angiogenetische Faktoren wie „vascular endothelial growth factor“ (Bevacizumab) oder durch Hemmung der Tyrosinkinase (Imatinib). Inhibitoren wurden mittlerweile für eine Vielzahl von hämatologischen und auch soliden Tumoren entwickelt und können vom Patienten oral eingenommen werden. Neueste Entwicklungen beinhalten die bispezifischen Antikörper (BAB), speziell modifizierte und auf Tumorantigene ausgerichtete T-Zellen („chimeric antigen receptor“, CAR) und Immun-Checkpoint-Inhibitoren [7]. Diese modernen zielgerichteten Substanzen führen zur Elimination der Tumorzellen durch Aktivierung des Immunsystems oder Reduktion der Immuntoleranz des Tumorgewebes. Generell sind diese gut verträglich, es können jedoch auch schwere Nebenwirkungen auftreten. Das Nebenwirkungsprofil dieser neueren Substanzen unterscheidet sich von denen einer klassischen Chemotherapie. Klinisch stehen Symptome einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS), einer respiratorischen Insuffizienz mit Pneumonitis, zentralnervöse Symptome und kardiovaskuläre Komplikationen im Vordergrund. Aufgrund der Vielzahl an eingesetzten Substanzen und der komplexen immunologischen Wirkungen und Interaktionen ist frühzeitig ein versierter Hämatonkologe in die interdisziplinäre Behandlung einzubeziehen [27]. Einen schnellen Überblick zu möglichen Nebenwirkungen von Chemotherapeutika ermöglichen Internetressourcen, wie die Webseite des National Cancer Institute [28].

„Cytokine-release syndrome“

Therapiebedingte systemische Inflammationsreaktionen treten oft zu Beginn einer Therapie mit Antikörpern oder CAR-Zellen auf, sodass eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu einer echten anaphylaktischen Reaktion schwierig sein kann. Die Therapie ist dabei jedoch ähnlich. Auch Schmerzsyndrome und Fieber kommen vor [27]. Hierbei spielen extreme Anstiege von Interleukin-6 pathophysiologisch eine besondere Rolle. Die Mehrzahl der Patienten spricht gut auf eine symptomatische Therapie mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und eine antipyretische Therapie an. Schwere und potenziell tödliche „cytokine-release syndromes“ (CRS) kommen v. a. im Rahmen einer Therapie mit CAR-T-Zellen vor. Hypotensionen konnten bei 40 %, Hypoxien bei 15 % der mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten beobachtet werden. Bei durch ein CRS vital bedrohten Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie wird nach Empfehlungen des National Cancer Institute auch ein Therapieversuch mit einem monoklonalen IL-6-Rezeptor-Antikörper (Tocilizumab) empfohlen. Die Therapie des CRS schwächt die Effizienz einer Immuntherapie und sollte daher dringend unter Einbeziehung eines Hämatonkologen erfolgen [27].

„Immune-related adverse events“

Hierbei handelt es sich um die Nebenwirkung einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab und den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab. Diese werden heute zur Therapie von metastasierten malignen Melanomen, Lungen- und Nierenzellkarzinomen eingesetzt. Häufig kommt es im Rahmen eines irAE zu Diarrhö, Hepatitis, Kolitis und Endokrinopathien (z. B. Schilddrüse, Hypophyse). Das zeitliche Auftreten und Art der Nebenwirkungen variieren stark in Abhängigkeit von den eingesetzten Substanzen (Übersicht unter [29]). Schwere bzw. lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Perforationen im Gastrointestinaltrakt oder eine respiratorische Insuffizienz und Pneumonitis

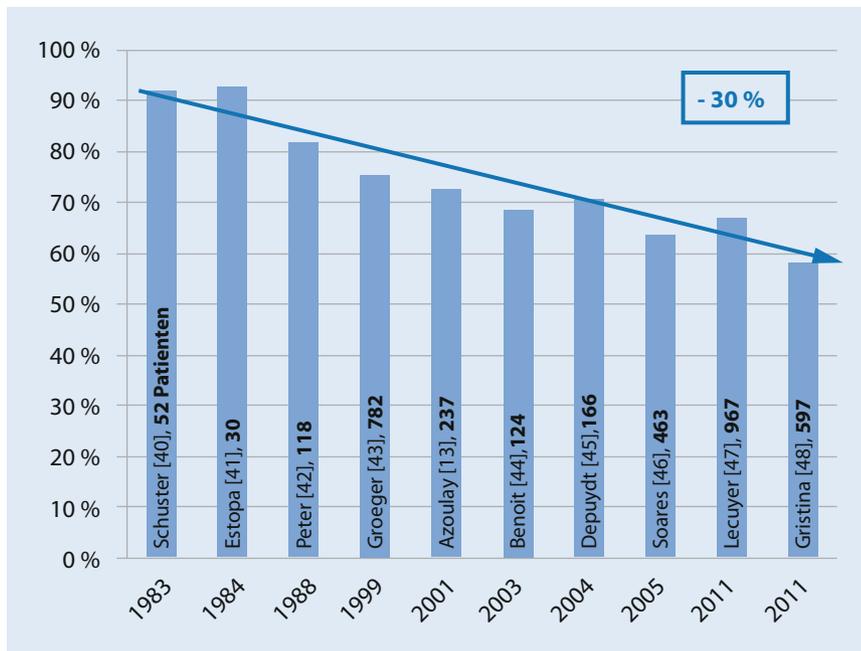


Abb. 1 ▲ Entwicklung der Mortalität von internistischen, invasiv beatmeten Krebspatienten. (Mod. nach [38])

treten unter Ipilimumab häufiger auf als unter Nivolumab und Pembrolizumab. Betroffen sind v.a. auch Patienten unter einer Kombinationstherapie aus Ipilimumab und Nivolumab. Bei entsprechendem Verdacht ist neben allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen eine sorgfältige Anamnese über Art und Dauer des eingesetzten Checkpoint-Inhibitors sowie die weitere tumorspezifische und adjuvante Therapie essenziell. Differenzialdiagnostisch sind vorbestehende Autoimmunerkrankungen und Infektionen zu berücksichtigen. Die spezifische Therapie sollte wieder gemeinsam mit einem Hämatonkologen eingeleitet werden und beinhaltet neben dem Absetzen der Checkpoint-Inhibitoren eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. auch weiteren Substanzen wie Mycophenolat und Tacrolimus bei ausbleibendem Therapieerfolg im Verlauf [27, 29].

Interstitielle Pneumonitis

Neben einer Infektion können auch verschiedene moderne Krebstherapien eine interstitielle Pneumonitis auslösen. Sie tritt in bis zu 15% der Behandlungsfälle auf. Schwere Fälle sind insbesondere für Therapien mit Phosphoinositol-

3-Kinase-Inhibitoren (PI3K) wie Idelalisib und vereinzelt auch unter Checkpoint-Inhibitoren beschrieben worden. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist noch nicht vollständig verstanden, aber therapiert wird hauptsächlich symptomatisch durch allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen und Kortikosteroide [27, 29].

Störungen der Angiogenese

Eine Therapie mit antiangiogenetischen Substanzen wie Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab wird häufig bei Patienten mit soliden Tumoren des Gastrointestinaltrakts durchgeführt. Neben kardialen Nebenwirkungen wie myokardialen Ischämien, Herzinsuffizienz, systemischem und pulmonalem Hypertonus sowie schweren thrombotischen Ereignissen sind v.a. auch Perforationen im Gastrointestinaltrakt und Wundheilungsstörungen beschrieben worden [30, 31].

Neurologische Komplikationen

Milde neurologische Symptome wie Tremor oder Ataxie treten unter den neuartigen zielgerichteten Therapien häufig auf; schwere Verläufe mit Hirnödemen und

zerebralen Krampfanfällen kommen insbesondere unter einer CAR-T-Zell-Therapie vor. Epileptische Anfälle können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. Differenzialdiagnostisch sind neben bakteriellen ZNS-Infektionen auch eine Herpesvirusenzephalitis sowie eine Toxoplasmose, aber auch Blutungen und andere zerebrovaskuläre Ereignisse auszuschließen. Steht eine Therapie Nebenwirkung im Verdacht, die Symptome zu verursachen, kommen neben flankierenden allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen bei schwerer Symptomatik ebenfalls wieder hochdosierte Steroide zum Einsatz (z. B. Dexamethason 4-mal 10 mg/Tag i.v.). Aufgrund der deutlichen Abschwächung der Therapieeffizienz durch Steroide sollte frühzeitig ein Onkologe hinzugezogen werden [27, 29].

Patienten nach allogener Stammzelltransplantation

Bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation kann eine Vielzahl von infektiösen und nichtinfektiösen Problemen auftreten. Hierzu zählen auch eine diffuse alveoläre Blutung und die Bronchiolitis obliterans. Kommt es im Rahmen einer Notfallbehandlung zur Aufnahme auf eine operative Intensivstation, ist daher zeitnah Kontakt zu dem Stammzelltransplantationszentrum aufzunehmen. Eine initiale symptomatische Notfall- und Intensivbehandlung unterscheidet sich nicht vom Vorgehen bei anderen Patienten. Differenzialdiagnostisch ist immer auch eine Graft-versus-Host-Erkrankung anzusehen, bei der das Gewebe des Patienten vom „neuen“ Immunsystem als „fremd“ erkannt und angegriffen wird, was eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen kann. Die Therapie besteht aus einer von einem spezialisierten Zentrum festzulegenden Immunsuppression [32].

„Engraftment syndrome“

Im Rahmen der Leukozytenerholung nach Aplasie kommt es bei einigen Patienten noch einmal zu einer akuten und teils massiven Verschlechterung der respiratorischen Situation. Dies ist

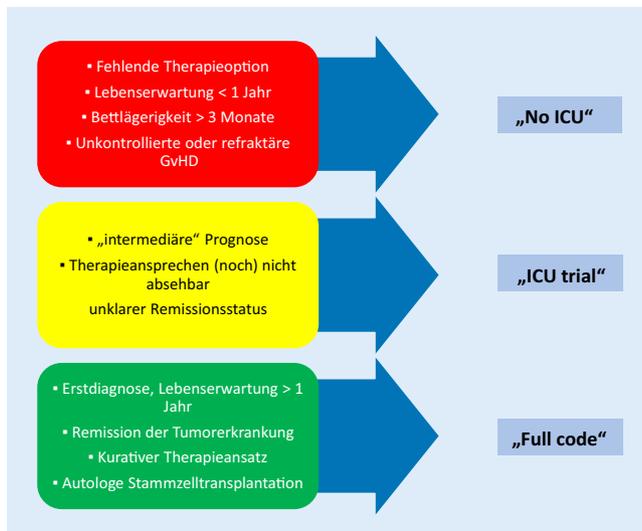


Abb. 2 ◀ Aufnahme­kriterien unter Berücksichtigung der Langzeitprognose. *GvHD* „graft-versus-host disease“. (Mod. nach [35])

Folge eines Teils des unkontrollierten Einschießens von neutrophilen Granulozyten in die Lunge. Nach Ausschluss von infektiologischen Ursachen kann die Gabe von Kortison sinnvoll sein [12].

Aufnahmestrategien und Aufnahmekriterien

Durch die Diagnose Krebs wird die intensivmedizinische Prognose vieler Patienten häufig falsch eingeschätzt [12]. In der 2009 publizierte SOAP-Studie konnte gezeigt werden, dass die Überlebensraten der Intensivaufenthalte von Patienten mit soliden Tumoren mit der von Patienten ohne Tumorerkrankung vergleichbar sind (20 vs. 18%). Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung zeigten allerdings im Jahr der Untersuchung (2002) schwerere Krankheitsverläufe mit gehäuftem Auftreten von septischen Verläufen, akutem respiratorischen Versagen, akuter Nierenschädigung und einer letztlich erhöhten Gesamtmortalität von 42%. In aktuellen Studien unter einem modernen und frühzeitigem Intensivmanagement sind die Überlebensraten für Patienten mit soliden Tumoren, verglichen mit Patienten mit einer hämatologischen Grunderkrankung, ähnlich [33, 34]. In den beiden Arbeiten von Azoulay et al. [33, 35] gelang der Vergleich von Tumorpatienten vs. Nichttumorpatienten und der Relativierung, dass Intensivpatienten mit maligner Grunderkrankung *per se* ein ungünstigeres Outcome zeigen

(Abb. 1, Mortalität von Krebspatienten über die Jahre). Der generellen Ablehnung oder Skepsis, einen Krebspatienten auf eine Intensivstation aufzunehmen, wurden somit klare Gegenargumente geliefert. Ein besseres Überleben zeigen Patienten in Remission ihrer malignen Grunderkrankung und bei einer frühzeitigen Intensivverlegung innerhalb der ersten 24h. Dahingegen zeigen Krebspatienten eine erhöhte Mortalität mit fortgeschrittenem Lebensalter, schlechtem physiologischen Status, allogener Stammzelltransplantation, respiratorischem Versagen (ARDS), multiplem Organversagen, kardiopulmonaler Reanimation und einer Organinfiltration durch das Malignom oder dem Vorliegen einer invasiven Aspergillose. Restriktive Aufnahmekriterien von Krebspatienten stellten sich häufig als fehlerhaft heraus, und eigentlich notwendige Therapien wurden entweder gar nicht oder zu spät eingeleitet. Selbst erfahrene Intensivmediziner und Hämatonkologen bzw. spezialisierte Krebszentren schätzten die Situation, ob ein kritisch kranker Krebspatient von einer intensivmedizinischen Behandlung profitiert, in nahezu der Hälfte der Fälle nicht korrekt ein [33, 35]. Ebenso gilt es aber auch, nichtsinnvolle therapeutische Eskalationen bei malignen Grunderkrankungen zu vermeiden. Die Definition eines erreichbaren Therapieziels, sei es kurativ oder palliativ, ist daher eine Grundvoraussetzung, bevor eine Indikation zur Durchführung einer bestimmten medizinischen Maß-

nahme gestellt werden kann [36]. Im Positionspapier der Sektion Ethik der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv und Notfallmedizin (DIVI) werden diese Aspekte klar artikuliert: Wird ein kurativer Therapieansatz verlassen, müssen zwingend sämtliche diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen überprüft werden. Erste Grundvoraussetzung für die Einleitung einer Therapie ist die bestehende medizinische Indikation. Bei der Indikationsstellung sind die Grundsätze Menschenwürde, Autonomie, Fürsorge, nicht schaden und Gerechtigkeit zu beachten. Nichtindizierte Maßnahmen dürfen nicht angeboten werden. Besteht nach ärztlicher Entscheidung die Indikation zur Durchführung einer bestimmten Maßnahme, muss als zweite Grundvoraussetzung der Patient dieser Maßnahme zustimmen bzw. sein Wille ermittelt werden. Die Maßnahmen müssen im Verlauf immer wieder reevaluiert werden, und ggf. muss auch eine Therapiezieländerung vorgenommen werden [37].

Die Festlegung eines erreichbaren Therapieziels und somit auch die Beratung des Patienten oder der Angehörigen während der Willensbildung bzw. Willensermittlung hängen maßgeblich von der gestellten Prognose für den jeweiligen individuellen Patienten ab. Diese Prognosestellung ist häufig schwierig und mit vielen Unsicherheiten behaftet.

Um eine Untertherapie, aber auch unnötige und nichtsinnvolle Übertherapien bei diesen Patienten zu verhindern, kann das in Abb. 2 dargestellte Triage-Modell helfen. Dieses entspricht auch einer Empfehlung einer internationalen Expertenkommission aus dem Jahr 2011 [32, 35]. Nachdem die Prognosestellung auch in erfahrenen Zentren mit großen Unsicherheiten behaftet ist, erscheinen eine frühe initial unlimitierte intensivmedizinische Versorgung und verlaufs-gereichte Beurteilung nach 3 bis 5 Tagen in vielen Fällen gerechtfertigt [39]. Ist die Indikation hierfür gestellt worden, gilt es jedoch, in jedem Einzelfall zu prüfen, ob diese auch dem Patientenwillen entspricht. In Abhängigkeit von den lokalen Gegebenheiten kann es auch erforderlich sein, einen Patienten auf die

Intensivstation aufzunehmen, um in einer nicht mehr kurativen Situation eine adäquate Symptomkontrolle zu erzielen („palliative trial“).

Fazit für die Praxis

- Intensivmediziner, egal welcher Fachrichtung, sollten generell über ein Grundverständnis für die pathophysiologischen Veränderungen durch maligne Erkrankungen sowie über die Wirkmechanismen moderner onkologischer Therapien verfügen.
- Grundsätzlich sollte jedem Krebspatienten die Aufnahme auf einer Intensivstation ermöglicht werden. Die primäre Versorgung unterscheidet sich nicht wesentlich von nichtonkologischen Patienten. Mithilfe des oben aufgeführten Triage-Modells kann es gelingen, Krebspatienten entsprechend zu versorgen. Dabei kann auf der einen Seite notwendiges Intensivmanagement rasch umgesetzt werden, aber auf der anderen Seite werden auch unnötige und z. T. quälende lebensverlängernde Maßnahmen unterbunden.
- Die Komplexität in der Behandlung von Krebspatienten erfordert im Verlauf eine gemeinsame, interdisziplinäre Versorgung durch Anästhesiologen/Intensivmediziner, chirurgische Fachdisziplinen und Hämatonkologen.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. T. Anneck, DESA
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Uniklinik Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland
thorsten.annecke@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Anneck, A. Hohn, B. Böll und M. Kochanek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1):7–30
2. Fouad YA, Aanei C (2017) Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res* 7(5):1016–1036
3. Demaria S, Pikarsky E, Karin M, Coussens LM, Chen YC, El-Omar EM, Trinchieri G, Dubinett SM, Mao JT, Szabo E et al (2010) Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother* 33(4):335–351
4. Huitink JM, Teoh WH (2013) Current cancer therapies – a guide for perioperative physicians. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 27(4):481–492
5. Carmeliet P, Jain RK (2011) Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 10(6):417–427
6. Mahoney KM, Rennett PD, Freeman GJ (2015) Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 14(8):561–584
7. Lohmueller J, Finn OJ (2017) Current modalities in cancer immunotherapy: immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. *Pharmacol Ther* 178:31–47. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.03.008>
8. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL (2009) Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 13(1):R15
9. Lambertz R, Drinhaus H, Schedler D, Bludau M, Schroder W, Anneck T (2016) Perioperative management of transthoracic oesophagectomies: fundamentals of interdisciplinary care and new approaches to accelerated recovery after surgery. *Anaesthesist* 65(6):458–466
10. Beutel G, Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M (2017) Intensive care of hematological and oncological patients: recent challenges. *Dtsch Med Wochenschr* 142(7):500–505
11. von Bergwelt-Baildon M, Boll B, Shimabukuro-Vornhagen A, Kochanek M (2013) Hematologic and oncologic emergencies. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108(3):184–190
12. Shimabukuro-Vornhagen A, Boll B, Kochanek M, Azoulay E, von Bergwelt-Baildon MS (2016) Critical care of patients with cancer. *Ca Cancer J Clin*. <https://doi.org/10.3322/caac.21351>
13. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, Vincent F, Mayaux J, Benoit D, Bruneel F et al (2014) Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 40(8):1106–1114
14. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, Lorenz J, Neumann S, Rieger C, Ruhnke M et al (2015) Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 26(1):21–33
15. Rieger C, Barlow S, Maschmeyer G (2014) What's new in diagnosis and antimicrobial therapy of febrile neutropenic patients with lung infiltrates? *Intensive Care Med* 40(10):1549–1552
16. Soares M, Salluh JJ, Azoulay E (2010) Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question. *J Crit Care* 25(1):37–38
17. Knight T, Ahn S, Rice TW, Cooksley T (2017) Acute oncology care: a narrative review of the acute management of neutropenic sepsis and immune-related toxicities of checkpoint inhibitors. *Eur J Intern Med* 45:59–65
18. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C (2003) Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 82(2):98–103
19. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K (2008) The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 36(5):396–407
20. Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G (2002) Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? Study of 14 cases. *Eur J Intern Med* 13(8):493–495
21. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H (2010) Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases – where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 40(2):176–183
22. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nysten E, Vittaz L, Laurent C, Modigliani E, Moretti JL, Cohen R (2003) Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 13(8):819–822
23. Briegel J, Mohnle P (2017) International guidelines from the surviving sepsis campaign: 2016 update. *Anaesthesist* 66(7):530–538. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0299-z>
24. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45(3):486–552
25. Howard SC, Jones DP, Pui CH (2011) The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 364(19):1844–1854
26. Inauen R, Cathomas R, Boehm T, Koeberle D, Pestalozzi BC, Gillissen S, von Moos R (2007) Feasibility of using cetuximab and bevacizumab in a patient with colorectal cancer and terminal renal failure. *Oncology* 72(3):209–210
27. Kroschinsky F, Stolzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, Schellongowski P, Intensive Care H, Oncological Patients Collaborative G (2017) New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 21(1):89
28. National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>. Zugegriffen: 16.01.2017
29. Spain L, Diem S, Larkin J (2016) Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44:51–60
30. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S (2010) Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 49(3):287–297
31. Ranpura V, Hapani S, Wu S (2011) Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 305(5):487–494
32. Azoulay E, Pene F, Darmon M, Lengline E, Benoit D, Soares M, Vincent F, Bruneel F, Perez P, Lemiale V et al (2015) Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev* 29(6):359–367
33. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne LM et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium – a groupe de recherche respiratoire en

- reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 31(22):2810–2818
34. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D (2014) Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med* 40(10):1409–1428
 35. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B (2011) Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 1(1):5
 36. Ney L, Annecke T (2014) Intercultural differences in the treatment of severely injured patients with poor prognosis. *Unfallchirurg* 117(2):167–168
 37. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA et al (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115(3):453–474
 38. Schellongowski P (2013) Der hämatologisch-onkologische Patient auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108:203–208
 39. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E (2007) The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35(3):808–814
 40. Schuster DP, Marion JM (1983) Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med* 75(3):402–408
 41. Estopa R, Torres Marti A, Kastanos N, Rives A, Agusti-Vidal A, Rozman C (1984) Acute respiratory failure in severe hematologic disorders. *Crit Care Med* 12(1):26–28
 42. Peters SG, Meadows JA 3rd, Gracey DR (1988) Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 94(1):99–102
 43. Groeger JS, White P Jr, Niernan DM, Glassman J, Shi W, Horak D, Proce K (1999) Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 17(3):991–997
 44. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31(1):104–112
 45. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA (2004) Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 126(4):1299–1306
 46. Soares M, Salluh JF, Torres VBL, Leal JVR, Spector N (2008) Short- and long-term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay. *Chest* 134(3):520–526
 47. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B, Azoulay E (2008) Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 32(3):748–754
 48. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G, GiViTi (Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine) (2011) Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observation survey. *Crit Care Med* 39(10):2232–2239

Wirksame und lang anhaltende Schmerzlinderung durch Akupunktur bei chronischen Schmerzen

Die Ergebnisse der aktuellen Studie von Andrew J. Vickers et al. "Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis" bestätigen die hohe Wirksamkeit der Akupunktur bei chronischen Schmerzen. Der viel diskutierte Placebo-Effekt der Nadeltherapie konnte widerlegt werden.

„Die Akupunktur ist eines der am besten nachgewiesenen Verfahren in der Behandlung chronischer Schmerzen“, erklärt PD Dr. Dominik Irnich, Mitautor der am 2. Dezember in *Journal of Pain* der American Pain Society veröffentlichten Studie. Irnich ist leitender Arzt der Schmerzambulanz an der LMU München sowie 1. Vorsitzender der Deutschen Ärztesgesellschaft für Akupunktur (DÄGfA). Er betont, dass die in Deutschland noch weit verbreitete Meinung, die Wirkung von Akupunktur sei nicht besser als eine Placebotherapie oder es sei egal, wohin man sticht, mit der vorliegenden Studie endgültig der Vergangenheit angehöre. Über 20.800 individuelle Patientendaten aus 39 randomisiert-kontrollierten Studien haben Andrew J. Vickers, Forschungsmethodiker und Biostatistiker im New Yorker Memorial Sloan Kettering Cancer Center und seine Kollegen ausgewertet. Ihre Analyse belegt nachhaltig die Wirksamkeit der Akupunktur bei Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen bei Kniegelenksarthrose und Schulterschmerz. Die Wissenschaftler konnten außerdem aufzeigen, dass die therapeutische Wirksamkeit der Akupunktur nicht allein über den Placeboeffekt erklärt werden kann: Die Nadeltherapie ist Placebo- und anderen Kontrollverfahren sogar deutlich überlegen. Bemerkenswert ist der nachgewiesene Behandlungseffekt der Nadeln. Dieser hält, bei einer Abnahme von lediglich 15% der Effektstärke, über zwölf Monate an. Da die aufwendige Metaanalyse auf den Primärdaten der jeweiligen referierten Studien basiert, ist sie gängigen Auswertungen, die Studienergebnisse zusammenfassen, deutlich überlegen. Die gewählte Methode gilt als die aktuell verlässlichste, um medizinische

Fragestellungen anzugehen, die durch Einzelstudien nicht ausreichend geklärt werden konnten.

Dennoch sollte Akupunktur nicht überbewertet oder gar als Allheilmittel verstanden werden. Irnich unterstreicht, dass chronische Schmerzpatienten, die beispielsweise seit vielen Jahren unter Rückenschmerz leiden, auch durch Akupunktur nicht für immer geheilt werden können. „Hier sollten interdisziplinäre, multimodale Schmerztherapien, die nachweislich zur Schmerzlinderung beitragen und sowohl biologische als auch psychische und soziale Ursachen des chronischen Schmerzes berücksichtigen, verstärkt in den Fokus der Mediziner rücken“, so Irnich. Aus Sicht der DÄGfA, die sich seit 1951 für ein hohes Niveau der Akupunkturausbildung von Ärzten einsetzt, gehört die Akupunktur deshalb zwingend in ärztliche Hände. Auch weil sie als invasives Verfahren eine entsprechend fundierte ärztliche Indikation erfordert.

Literatur

Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, Irnich D, Witt CM, Linde K; Acupuncture Trialists' Collaboration (2017) Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain*, doi: 10.1016/j.jpain.2017.11.005. [Epub ahead of print]

Quelle:
presse@daegfa.de
www.daegfa.de