

# Onkologische Notfallsituationen: eine Auswahl

Solange Peters, François Lüthi, Serge Leyvraz

Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne



## Quintessenz

- Bei einem onkologischen Notfall gilt es, die gesamte onkologische Situation (Art des Krebsleidens, bisherige Therapie), aber auch die Einstellung und die Wünsche des Patienten zu berücksichtigen. Auf keinen Fall dürfen sich jedoch dringende Massnahmen wegen der allgemeinen Prognose des Grundleidens verzögern, da sich die individuelle Prognose des Patienten jeweils nur schwer abschätzen lässt.
- Die epidurale Rückenmarkskompression kommt bei onkologischen Patienten relativ häufig vor. Verzögert sich die Behandlung, kann das irreversible neurologische Konsequenzen haben. Bei klinischem Verdacht muss in einem Zeitraum von weniger als 48 Stunden eine Abklärung mittels MRI erfolgen. Was die Therapie angeht, ist die Situation meist komplex und muss multidisziplinär beurteilt werden.
- Die Hyperkalzämie ist das häufigste paraneoplastische Symptom und tritt bei mehr als 10% der fortgeschrittenen Tumorleiden auf. Die Therapie stützt sich hauptsächlich auf eine Hydratation sowie auf die Verabreichung von Bisphosphonaten.
- Bei Verdacht auf Hirnmetastasen ist das MRI die Untersuchungsmethode der Wahl. Bei Zeichen einer Erhöhung des Hirndrucks sollte der Patient sofort Kortikosteroide erhalten. Die Behandlung der zerebralen Läsionen hängt von der Art des Tumors, dessen Sensibilität auf eine Chemo- und/oder Radiotherapie, der Anzahl der Hirnläsionen, dem Stadium des Tumors allgemein sowie dem Allgemeinzustand des Patienten ab.
- Beim Vena-cava-superior-Syndrom liegen fast immer eine Dyspnoe sowie Gesichts- und Nackenödeme vor. Die Diagnose wird vor allem klinisch gestellt; wichtigste Methode zur Bestätigung der Diagnose ist das CT. Im allgemeinen geht es in diesen Fällen vorwiegend um die spezifische Behandlung des zugrundeliegenden Tumorleidens. Letztere sollte eingeleitet werden, sobald die histologische Diagnose vorliegt.
- Eine Herztamponade tritt meist im späteren Verlauf einer metastatischen Tumorerkrankung auf. Die Methode der Wahl zur Sicherung dieser Diagnose ist die Echokardiographie. Bei hämodynamischen Problemen ist eine Drainage erforderlich. Zur Verhütung von Rezidiven wird in der Regel eine Perikardiodesese durch die Instillation eines sklerosierenden Agens empfohlen.

## Summary

### Oncological emergencies: selected aspects

- *Oncological emergencies call for evaluation of the oncological situation (type of cancer, treatments administered) and the patient's wishes concerning the general attitude. However, the overall disease prognosis should not delay care-giving, since the prognosis is still often difficult to determine on an individual basis.*
- *Extradural medullary compression is comparatively frequent in cancer patients, and delaying treatment may have irreversible neurological implications.*

## Einleitung

Krebspatienten stellen sowohl wegen ihres Grundleidens als auch bezüglich der Behandlung eine besonders heikle Patientengruppe dar.

Unter einem onkologischen Notfall verstehen wir eine klinische Situation, die aufgrund eines Krebsleidens oder dessen Behandlung entstanden ist und ein rasches Eingreifen erfordert, weil sonst irreversible Schäden oder der Tod zu befürchten sind. Solche Fälle sind zwar eher selten, können aber sowohl Grundversorgern als auch spezialisierten Onkologen oder Notfallärzten begegnen.

Bei der Behandlung eines onkologischen Notfalls müssen – wie bei jedem medizinischen Notfall – stets die gesamte onkologische Situation (Art des Krebsleidens, bisherige Therapien), aber auch die Einstellung und die Wünsche des Patienten im Auge behalten werden. Es ist manchmal durchaus sinnvoll, die allgemeine Prognose des Grundleidens bei der Festlegung des weiteren Vorgehens in Rechnung zu stellen; keinesfalls dürfen sich aber Massnahmen deswegen verzögern, denn es ist oftmals schwierig, die individuelle Prognose eines Patienten abzuschätzen.

In vielen Notfallsituationen, etwa bei einer Atemwegobstruktion, einer massiven Hämoptyse oder einem thromboembolischen Geschehen, ist die Diagnose ziemlich eindeutig. Es gibt aber auch zahlreiche Fälle, in denen die Diagnosestellung schwieriger ist und erhebliche Risiken für die Lebensqualität des Patienten auf dem Spiel stehen. Einige dieser Situationen, bei denen die Gefahr besteht, dass sie zu spät erkannt und behandelt werden, möchten wir im folgenden näher betrachten, nämlich die Rückenmarkskompression, die Hyperkalzämie, die Hirndrucksymptomatik, das Vena-cava-superior-Syndrom sowie die Herztamponade.

## Rückenmarkskompression

Die epidurale Rückenmarkskompression betrifft 2–3% der Krebspatienten, ist also recht häufig. Die Inzidenz hängt sehr stark vom Grundleiden ab und variiert zwischen 8% bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und gerade einmal 0,2% bei Patienten mit einem Pankreaskarzi-

Clinical suspicion calls for MRI of the spine within 48 hours at most. The therapeutic options are still controverted and require multidisciplinary evaluation.

- Hypercalcaemia is the commonest paraneoplastic symptom, being present in over 10% of advanced tumours. The main basic treatment is hydration and biphosphonates.
- If brain metastases are suspected MRI is still the investigation of choice. If the patient presents a picture of intracranial hypertension, corticoid therapy is urgently required. The treatment of brain lesions depends on the type of cancer, its chemosensitivity and/or radiosensitivity, the number of lesions, the systemic evolution of cancer disease and the patient's general condition.
- Superior vena cava syndrome nearly always presents with dyspnoea and facial and neck oedema. While the diagnosis is chiefly clinical, CT is the most useful method of confirming the diagnosis. As a rule, care is based on specific treatment of the underlying neoplasm and should be started as soon as the histological diagnosis is established.
- Pericardial tamponade is an often late event in many metastatic cancer patients, cardiac echography being the diagnostic investigation of choice. Haemodynamic disorders require drainage and usually pericardiodesis by instillation of a sclerosing agent to avoid recurrence of the effusion.

nom. Häufige Krebsarten wie das Brust-, das Lungen- oder das Prostatakarzinom sind relativ oft Ursache dieser Komplikation.

Es handelt sich um einen wirklichen onkologischen Notfall, denn eine verzögerte Behandlung kann irreversible neurologische Konsequenzen haben, vor allem bei einer akuten Lähmung, wo bereits eine Verzögerung der Diagnose um wenige Stunden eine bleibende Lähmung nach sich ziehen kann.

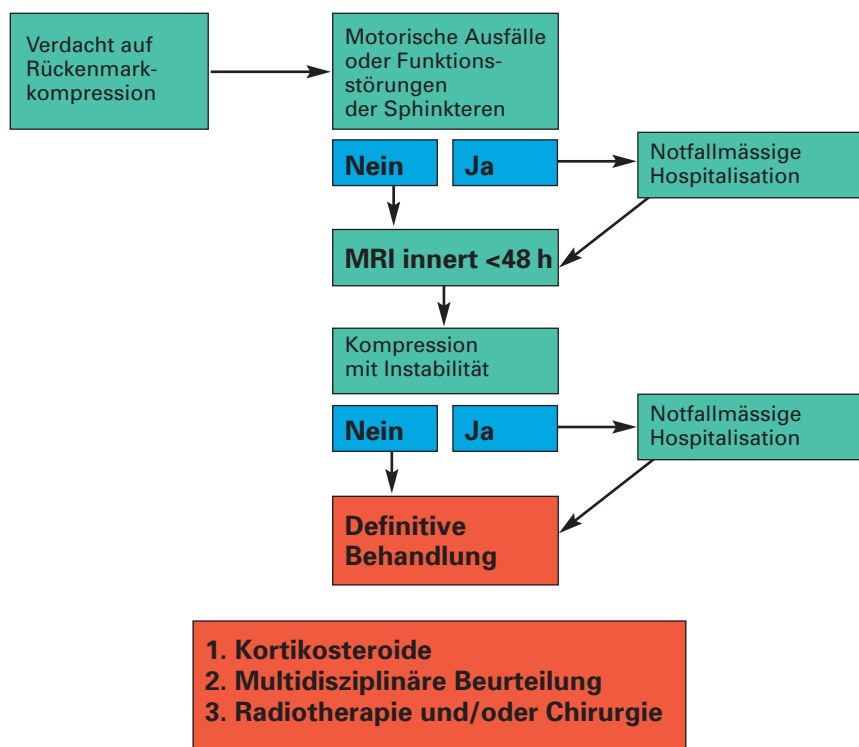


Abbildung 1

Massnahmen bei Verdacht auf Rückenmarkskompression.

Als epidurale Rückenmarkskompression definiert man eine Kompression des Duralsacks und dessen Inhalts, des Rückenmarks und/oder der Cauda equina durch eine extradurale Tumormasse. Der Tumor kann den Wirbelkörper oder, seltener, die Wirbelfortsätze infiltrieren und den Duralsack entweder direkt oder indirekt durch Knochenverschiebungen komprimieren. Bei den meisten Patienten ist die Wirbelsäule betroffen, vermutlich aufgrund der Vielzahl an ossären Strukturen in diesem Bereich.

Die ersten Symptome einer Knocheninfiltration sind Schmerzen und umschriebene Krämpfe. Sie sind bei 80% der Patienten zu beobachten und können sich bereits mehrere Monate vor dem Auftreten offensichtlicher neurologischer Symptome manifestieren. Schmerzen, die sich im Liegen oder bei Tätigkeiten, die den epiduralen Druck erhöhen (Husten, Niesen) verschlimmern, sind Frühsymptome einer Rückenmarkskompression; darauf sollte man unbedingt achten. Auch ein Schwächegefühl in den Beinen und unklare Sensibilitätsstörungen kommen bei der Rückenmarkskompression häufig vor [1, 2]. Miktionsstörungen (Dysurie) treten oft spät im Verlauf auf. Deutliche klinische Zeichen wie Störungen der Tiefensensibilität, Pyramidenbahnzeichen, eine Störung des autonomen Nervensystems oder der Motorik weisen bereits auf eine schwere Rückenmarkskompression hin. Aber auch bei unklaren Anzeichen sollte man aufmerksam sein. Insgesamt bleiben 70% der Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung normal gehen können, am Schluss der Behandlung asymptomatisch, während auf der anderen Seite nur 30% der Patienten mit einer Paraparese und 5% mit einer Paraplegie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Gehfähigkeit wiedererlangen [3].

Bei klinischem Verdacht auf eine Rückenmarkskompression (Abb. 1) muss die Behandlung so rasch als möglich einsetzen. Die Standardröntgenaufnahme ist nach wie vor nützlich, das bildgebende Verfahren der Wahl ist jedoch das MRI der ganzen Wirbelsäule, da diese Methode über eine gute Sensitivität und Spezifität verfügt. Die Untersuchung sollte innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 48 Stunden durchgeführt werden [4].

Was die Therapie anbelangt, ist eine Entscheidung oftmals schwierig und muss interdisziplinär erfolgen (Neurochirurge, Orthopäde, Radioonkologe, Onkologe). Es existieren bislang nur wenige prospektive Studien, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden könnten.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine rasche Kortikoidtherapie indiziert ist. Eine solche Behandlung scheint die neurologische Erholung, insbesondere die spätere Gehfähigkeit, günstig zu beeinflussen [5, 6]. Es gibt keine klaren Daten, welche für eine hohe Dosierung (>24 mg/d Dexamethason bzw. >125 mg/d Methylpredniso-

lon) im Vergleich zu einer weniger hohen einen Vorteil belegt hätten; ebenso fehlen Daten über die notwendige Behandlungsdauer. Ein initialer Bolus (höchstens 100 mg Dexamethason bzw. 1000 mg Methylprednisolon) scheint sich jedoch bei Patienten mit schweren neurologischen Symptomen positiv auszuwirken.

Je nach onkologischem Grundleiden wird man eine antitumorale Therapie einleiten, meist eine lokale Radiotherapie [7]. In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von zehn Studien wurde gezeigt, dass nach Beendigung einer Radiotherapie über 93% der Patienten ihre Gehfähigkeit behalten oder wiedererlangen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an einer Parese oder Paraplegie leiden, bleiben allerdings häufiger handicaptiert und werden lediglich in 38 bzw. 12% der Fälle wieder gehfähig [8]. Die Komplikationen der Radiotherapie sind minimal, es besteht ein geringes Risiko für eine Myelitis. Es gibt zahlreiche Bestrahlungsschemata, die oft in der Grössenordnung von  $10 \times 3$  Gy liegen.

Bei Wirbelinstabilität, bei Knochenmarkkompression sowie bei Befall der Halswirbelsäule ist eine chirurgische Therapie indiziert. Wenn die Rückenmarkskompression sich auf eine einzelne Stelle beschränkt, führt – wie verschiedene Studien gezeigt haben – eine Kombination von chirurgischer und radiologischer Behandlung hinsichtlich Schmerzen, neurologischen Symptomen und Dauer der Besserung günstigere Resultate als die Radiotherapie allein [9, 10]. Allerdings ist die Chirurgie mit einer erheblichen Morbidität belastet; die Mortalitätsraten 30 Tage nach der Operation liegen zwischen 0 und 13% [8].

Weitere Situationen, in denen eine Indikation für eine chirurgische Intervention vorliegen kann, sind das Fehlen einer Diagnose bei Tumoren, die einer Biopsie unter CT nicht zugänglich sind, strahlenresistente Tumoren sowie Tumorprogressionen nach einer Radiotherapie.

Liegt dem Geschehen ein Tumor zugrunde, der gut auf eine Chemotherapie anspricht, wie das etwa bei bestimmten Lymphomen der Fall ist,


kann auch eine alleinige Chemotherapie in Erwägung gezogen werden, besonders, wenn der Patient gut auf die Kortikoidtherapie anspricht, oder auch, wenn sich bereits eine Lähmung ausgebildet hat.

## Hyperkalzämie

Die Hyperkalzämie ist das häufigste paraneoplastische Symptom und kommt bei mehr als 10% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden vor. Die wichtigsten ursächlichen Mechanismen treten oft gemeinsam auf, nämlich: Sekretion eines dem PTH homologen Proteins bei über 80% der Patienten mit paraneoplastischer Hyperkalzämie (bei allen Arten von Lungentumoren, Brustkrebs, Plattenepithelkarzinomen im ORL-Bereich, Hypernephromen, Melanomen, neuroendokrinen Tumoren), hohe lokale Zytokinproduktion bei Knochenmetastasen (Brustkrebs, nichtkleinzellige Lungenkarzinome, Myelome) sowie Sekretion von Calcitriol durch den Tumor (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome). Bei Patienten ohne Knochenmetastasen ist die Sekretion von PTH-homologen Proteinen die häufigste Ursache der Hyperkalzämie. Bei Knochenmetastasen hängt das Ausmass der Knochenresorption offenbar nicht direkt vom Ausmass der Tumorerkrankung, sondern hauptsächlich von der Produktion einer bestimmten Anzahl Zytokine (TNF, Lymphotoxin, Endothelin, IL-1 und IL-6) ab, welche die Aktivität der Osteoklasten stimulieren.

Die klassischen Symptome der Hyperkalzämie, Müdigkeit, Appetitverlust mit Nausea, manchmal auch mit Erbrechen, Verwirrtheit, ängstlich depressiver Zustand, Polyurie und Polydipsie, Obstipation, treten oft eher spät in Erscheinung. Wenn der Kalziumspiegel auf über 3,5 mmol/L steigt, dominieren die neurologischen Symptome mit Verwirrtheit, Somnolenz und bei weiterer Verschlimmerung mit Koma. Infektionen (Aspirationspneumonie) können die Situation noch verschlimmern. Ein verkürztes QT-Intervall, ein atrioventrikulärer Block, eine Ventrikeldysfunktion und ein Herzstillstand können ebenfalls vorkommen. Eine Hyperkalzämie geht häufig mit einer Dehydratation einher, welche multifaktoriell bedingt ist (Nausea, Erbrechen, Verwirrtheit, Polyurie aufgrund eines nephrogenen Diabetes insipidus).

Es muss auch nach alternativen Ursachen der Hyperkalzämie gesucht werden, insbesondere nach einem Hyperparathyroidismus, einer medikamentösen Ursache (Vitaminsupplemente, Lithium, Thiazide) sowie nach einer länger dauernden Immobilisierung.

Die Basistherapie stützt sich hauptsächlich auf eine Hydratation und auf die Verabreichung von Bisphosphonaten (Tab. 1  [11, 12]). Hierbei sollten etwa 1,5 Liter isotonische Kochsalzlösung

**Tabelle 1. Zusammenfassung der Behandlung bei paraneoplastischer Hyperkalzämie.**

Behandlung	Wirkungsmechanismus	Dosierung
Flüssigkeitszufuhr	Volumen ↑ Urinausscheidung ↑	NaCl 0,9%, 100–200 ml/h (für eine Diurese von 100 ml/h) oder NaCl 0,9%, 3–6 L/24 h i.v.
Bisphosphonate	Knochenresorption ↓	Pamidronat, 90 mg i.v. in 2–4 h Zoledronat, 4 mg i.v. in 15–30 min
Calcitonin	Ausscheidung im Urin ↑ Knochenresorption ↓	100–150 IE i.v. 2–4x/d (oder s.c.)
Kortikosteroide	Antitumoraler Effekt Intestinale Absorption ↓	Methylprednisolon 125 mg i.v.
Furosemid	Ausscheidung im Urin ↑	Je nach Elektrolyt- und Flüssigkeitsversorgung des Patienten

rasch zugeführt und danach eine Erhaltungsdosis von 100–200 ml/h infundiert werden, um eine Diurese von mehr als 100 ml/h aufrechtzuerhalten.

Bisphosphonate sind wirksame Knochenresorptionshemmer. Sie sollten bereits in den ersten Stunden gegeben werden, da ihre Wirkung erst nach etwa drei Tagen einsetzt. Am häufigsten verwendet man Pamidronat (90 mg) oder Zoledronat (4 mg). Zusammen mit der Wasserzufuhr lässt sich auf diese Weise bei etwa 90% der Patienten eine Normalisierung des Kalziumspiegels erreichen. Die beste Wirkung tritt nach rund sieben Tagen ein und hält etwa für die Dauer von einem Monat an. Zoledronat ist dem Pamidronat eher überlegen [13, 14]. Man kann es rascher (innerhalb von 15 min) applizieren, seine Nephrotoxizität ist jedoch mit derjenigen von Pamidronat vergleichbar, das während zwei Stunden verabreicht wird. Bei Niereninsuffizienz ist bei beiden Medikamenten eine langsamere Infusion zu empfehlen, bei einer schweren Nierenerkrankung sollte eine tiefere Dosis verwendet und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Intravenös appliziertes Calcitonin reduziert den Kalziumspiegel rasch durch eine Hemmung der Knochenresorption und in geringerem Ausmass durch eine Steigerung der renalen Kalziumausscheidung (Hemmung der Rückresorption im distalen Tubulus). Da sich während der Therapie eine Tachyphylaxie entwickelt, wirkt Calcitonin allerdings nur für etwa 48 Stunden, und zwar auch bei wiederholter Dosierung. Durch eine gleichzeitige Verwendung von Kortikosteroiden lässt sich diese Tachyphylaxie teilweise verhindern, weil dadurch die Bildung neuer Rezeptoren gefördert und deren Sensibilität auf Calcitonin gesteigert wird. Intranasal zugeführtes Calcitonin ist zur Senkung einer Hyperkalzämie nicht wirksam.

Kortikosteroide sind bei durch eine Überproduktion von 1-25(OH)-Vitamin-D hervorgerufenen Hyperkalzämien wirksam und senken in diesen Fällen den Kalziumspiegel innert zwei bis fünf Tagen. Wenn keine Kontraindikation besteht, sollte ihre Anwendung in allen mittelschweren bis schweren Hyperkalzämien in Betracht gezogen werden.

Reagiert die Hyperkalzämie nicht auf diese Massnahmen, kann ein Schleifendiuretikum wie Furosemid eingesetzt werden, um die Ausscheidung von Kalzium im Urin zu steigern. Vor der Anwendung eines Schleifendiuretikums muss allerdings eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung gewährleistet sein. Dieses Vorgehen birgt das Risiko von Elektrolytstörungen und wird daher heute nur noch selten eingesetzt.

Die Resorption von Kalzium aus dem Darm kann durch die Zufuhr von Phosphor (K-Phos Neutral®, 4 × 250–500 mg/d) reduziert werden. Phosphor und Kalzium verbinden sich im Darm zu

unlöslichen Komplexen, welche die Resorption verhindern. Wird Phosphat per os verabreicht, bilden sich im Gegensatz zur intravenösen Applikation keine Ablagerungen von Phosphatkomplexen in den Geweben. Eingeschränkt wird der Wert dieser Behandlung neben der relativ bescheidenen Wirksamkeit durch das häufige Auftreten von – manchmal schweren – Durchfällen. Galliumnitrat (250 mg/m<sup>2</sup>/d kontinuierlich während 5 Tagen) wird in den USA klassischerweise in den Behandlungsschemata für Hyperkalzämie erwähnt. Es hemmt die Aktivität der Osteoklasten und wahrscheinlich auch die PTH-Sekretion. Es kann allerdings nephrotoxisch sein. Es ist in der Schweiz für diese Indikation nicht erhältlich.

Medikamente in Entwicklung, sogenannte Kalziummimetika wie etwa Cinacalcet, werden möglicherweise in Zukunft eine therapeutische Alternative darstellen. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Kalziumrezeptoren und ist bei primärem und sekundärem Hyperparathyroidismus heute erwiesen. Auch Calcitriolanaloga sind zurzeit in Prüfung. Möglicherweise können sie durch eine Verminderung der entsprechenden Genexpression zu einer Verringerung der Bildung von PTH-homologen Proteinen führen. Antikörper gegen dieses homologe Protein stellen vielleicht eine weitere therapeutische Zukunftsperspektive dar.

## Hirndruckerhöhung

Eine intrakranielle Druckerhöhung bei Krebspatienten kann auf eine Tumormasse (Hirnmetastasen oder primärer Hirntumor) oder – seltener – auf eine zerebrale Hämorrhagie zurückzuführen sein. Das Wachstum der Tumormasse ist normalerweise mit der Bildung eines deutlichen Ödems verbunden, was eine zunehmende Druckerhöhung zur Folge hat. Dabei kann auch der Hirnstamm involviert sein.

Hirnmetastasen treten bei 10–30% der Patienten mit einem Krebsleiden auf, zwei Drittel davon haben Symptome. Die häufigsten Ursachen sind Lungen- und Brustkrebs sowie Melanome. Hirnmetastasen von Melanomen, Chorionkarzinomen und hellzelligeren Nierenkarzinomen bilden oft Hämorrhagien. Die Inzidenz steigt parallel zur Wirksamkeit der modernen systemischen Therapeutika; diese vermögen zwar die Grundkrankheit besser zu kontrollieren, können aber oftmals die Bluthirnschranke nur schlecht passieren.

Symptome, die an Hirnmetastasen denken lassen, sind Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen, epileptische Anfälle, Veränderungen im Verhalten oder fokale neurologische Ausfälle. Schwallartiges Erbrechen, heftige Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen sind sehr verdächtig auf intrakranielle Druckerhöhung. Klini-

sche Befunde sind ein Papillenödem, eine Hirnnervenlähmung (vor allem VI) und, in schweren Fällen, eine Trias aus Bradykardie, Hypertension und Atemdepression.

Bei Verdacht auf Hirnmetastasen ist das MRI die Untersuchungsmethode der Wahl. Damit lassen sich genauere Befunde erheben als mit einer Computertomographie.

Wenn ein Patient das Bild einer intrakraniellen Druckerhöhung zeigt, sollte er sofort, bereits vor der radiologischen Abklärung, präventiv mit Kortikosteroiden behandelt werden [15, 16]. Dexamethason ist die Standardtherapie des Hirnödems, wobei man am ersten Tag eine Dosis von etwa 8–24 mg gibt und danach auf eine variable Erhaltungsdosis von  $\geq 4$  mg [17] umstellt. Dexamethason ist anderen Kortikosteroiden vorzuziehen, weil es nur eine geringe mineralokortikoide Wirkung hat und daher ein kleineres Risiko für eine Hyponatriämie und eine Hypokaliämie bedeutet. Im allgemeinen zeigt sich 48 bis 72 Stunden nach dem Behandlungsbeginn eine Linderung der Symptome, wobei die Wirksamkeit bei Kopfschmerzen meist besser ist als bei fokalen Symptomen. Im Fall von Epilepsien muss überdies rasch auch eine entsprechende spezifische Therapie eingeleitet werden.

Bei ausgeprägter Erhöhung des Hirndrucks müssen eine Diurese mittels osmotischer Therapie mit Mannitol (1–1,5 g/kg, bei Bedarf in geringerer Dosis zu wiederholen) und eine Hyperventilation (bis zu einem  $pCO_2$  von 26–30 mm Hg) durchgeführt werden, was die Aufnahme in eine Intensivstation bedingt. Diese Massnahmen wirken rasch, aber nur für eine kurze Zeitspanne (24 h).

Die Behandlung der zerebralen Läsionen hängt von der Art des Tumors, dessen Sensibilität auf eine Chemo- und/oder Radiotherapie sowie von der Anzahl der Läsionen ab. Dabei berücksichtigt man auch die Entwicklung des onkologischen Grundleidens und den Allgemeinzustand des Patienten. Prognostisch günstig sind hauptsächlich der Performance-Index ( $< 2$  nach WHO bzw.  $> 70$  nach Karnofsky), die Kontrolle des Primärtumors, ein Alter von unter 65 Jahren sowie das Fehlen extrakranieller Metastasen [18].

Bei einer einzelnen Hirnmetastase kann man eine stereotaktische radiochirurgische (lokale Bestrahlung mittels Stereotaxie, bei der durch Strahlenkonvergenz eine einzelne hohe Dosis auf eine umschriebene Läsion von  $< 3$  cm gerichtet wird) oder chirurgische Behandlung diskutieren, besonders, wenn ansonsten günstige prognostische Faktoren vorliegen [19]. Man kombiniert eine solche lokale Behandlung oft mit einer Bestrahlung des gesamten Gehirns [20]. Die chirurgische Behandlung wird mitunter auch bei Notfällen eingesetzt, bei denen Läsionen eine sehr starke Kompression ausüben.

Bei fortschreitendem Grundleiden, wenn mehrere Hirnmetastasen vorliegen oder bei Patien-

ten in schlechtem Allgemeinzustand bevorzugt man eine Ganzhirnbestrahlung, wobei meist eine Dosis von  $10 \times 3$  Gy oder  $15 \times 2,5$  Gy appliziert wird. Bisher konnte kein Nachweis erbracht werden, dass eine systemische Chemotherapie in Kombination mit einer Bestrahlung wirksam ist [19].

Bei einer späteren Chemotherapie wird man, soweit indiziert, Medikamente mit einer verhältnismässig guten Hirngängigkeit bevorzugen (Temozolomid, Fotemustin, Topotecan, Irinotecan, Methotrexat, Platin, Etoposid). Die Chemotherapie stellt, abgesehen vielleicht von der speziellen Situation bei Lymphomen, per se aber nicht die erste Wahl in der Behandlung von Hirnmetastasen dar. Bei asymptomatischen Läsionen lässt sich mittels Chemotherapie eine Bestrahlung mitunter hinauszögern.

### Vena-cava-superior-Syndrom

Das Vena-cava-superior-Syndrom (VCS-Syndrom) resultiert aus einer partiellen oder vollständigen Einengung des Blutflusses durch die obere Hohlvene zum rechten Vorhof. Es kann sich um eine Kompression von aussen, ein direktes Einwachsen des Tumors oder um eine Thrombose handeln; dadurch entsteht ein starker venöser Rückstau an Kopf, Nacken und an den oberen Gliedmassen. Da die Einengung der Vena cava sich in der Regel progressiv über mehrere Wochen entwickelt, besteht meist keine akute Lebensgefahr. Wenn der venöse Druck steigt, entwickelt sich ein Kollateralkreislauf, oft in der Vena azygos, manchmal auch der Vena mammaria interna, den lateral-thorakalen, paraspinalen oder auch den ösophagealen Venen entlang. Das Vena-cava-superior-Syndrom entwickelt sich um so rascher, je akuter der Venenverschluss besteht und dementsprechend ein Kollateralkreislauf fehlt, vor allem, wenn eine Thrombose hinzukommt (30–50%). In sehr seltenen Fällen kann der Verschluss ganz plötzlich auftreten; es folgt dann ein schneller intrakranieller Druckanstieg mit Hirnödem.

Über 90% der Fälle werden durch einen malignen Tumor verursacht, konkret sind mehr als 80% auf einen Lungenkrebs, insbesondere auf ein kleinzelliges Lungenkarzinom, zurückzuführen. Maligne Non-Hodgkin-Lymphome sind die zweithäufigste Ursache; 2–4% der Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom entwickeln durch Adenopathien eine von aussen wirkende Kompression der Vena cava [21]. Hodgkin-Lymphome befallen zwar häufig das Mediastinum, führen aber nur selten zu einem Vena-cava-superior-Syndrom. Andere Mediastinaltumoren wie Thymome oder Embryonalkarzinome sind in weniger als 2% der Fälle die Ursache eines Vena-cava-superior-Syndroms. Mediastinale Lymphknotenmetastasen von Brust- oder

Dickdarmkarzinomen spielen ebenfalls nur eine sehr unbedeutende Rolle.

Nichtonkologische Ursachen sind selten; meist sind es Infektionen (Tuberkulose, Aspergillose, Nokardiose) im Rahmen einer fibrosierenden Mediastinitis. Auch im Kontext einer sklerosierenden Cholangitis oder einer Sarkoidose kann das Syndrom auftreten.

Die Symptome können vielfältig und unterschiedlich sein. Fast immer treten wegen eines Larynx- oder Trachealödems Dyspnoe [22], aber auch Gesichts- und Nackenödeme, Husten, Heiserkeit, Dysphagie, ein Druckgefühl im Kopf, Kopfschmerzen, Schwindel, eine verstopfte Nase, Epistaxis, Hämoptyse und Synkopen auf. Die Symptome verschlimmern sich, wenn der Patient sich nach vorne beugt oder sich hinlegt. Unter den klinischen Anzeichen sind ödematöse Konjunktividen, Papillenödeme, gestaute Venen im Nacken und an der Thoraxwand, Armödeme, ein Stridor, eine Zyanose und neuro-psychische Veränderungen zu erwähnen.

Es ist wichtig zu wissen, dass die Diagnosestellung unter Umständen schwierig sein kann, besonders wenn der Arzt die Physiognomie des Patienten nicht von früher her kennt. Die Symptome erinnern manchmal an ein allergisches Geschehen oder lassen auf den ersten Blick an eine kardiale oder respiratorische Dekompensation denken.

Die Diagnose wird hauptsächlich klinisch gestellt. Das CT ist die beste radiologische Methode, um das Mediastinum darzustellen und die Diagnose zu bestätigen. Sie erlaubt, zwischen einer Kompression von aussen und einer Thrombose zu unterscheiden, die Verhältnisse des Tumors zu den Nachbarstrukturen aufzuklären und bei Bedarf eine geführte Nadelbiopsie durchzuführen. Bei mehr als 50% der Patienten ist zu diesem Zeitpunkt noch kein onkologisches Grundleiden bekannt, und die histologische Diagnose ist entscheidend für die Einleitung der Therapie. Sofortmassnahmen wie Sauerstoffzufuhr, Diuretika, Hochlagerung des Kopfes können eine gewisse Erleichterung der Symptome bringen, bis eine spezifische Therapie einsetzen kann. Obwohl Kortikosteroide häufig angewendet werden, wurde ausser bei Lymphomen, die vorübergehend auf eine solche Behandlung ansprechen können, bisher in keiner Studie deren Wirksamkeit nachgewiesen.

Durch das Einlegen eines Vena-cava-Stents lässt sich bei über 90% der Patienten eine rasche Besserung der Symptome erreichen. Trotzdem ist der Stellenwert dieser Therapie umstritten. Bei Rezidiven eines VCS-Syndroms kann man diese Möglichkeit in Erwägung ziehen, wenn eine Radio- oder Chemotherapie keine raschen Resultate mehr erwarten lässt oder deren Nebenwirkungen für den Patienten unzumutbar sind. Es ist bisher auch unklar, welche Rolle der Antikoagulation nach einer Stenteinlage zukommt. Im

allgemeinen empfiehlt man eine Therapie mit Heparin oder einem niedrig dosierten Vitamin-K-Antagonisten (INR <1,6 [23]). Kommt allerdings eine Thrombose hinzu, muss eine therapeutische Antikoagulation durchgeführt werden. In der Regel sollte man eine spezifische Therapie des zugrundeliegenden Tumorleidens einleiten, sobald die histologische Diagnose vorliegt [24].

Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom, einem malignen Lymphom oder einem Keimzelltumor sprechen gut auf eine klassische systemische Chemotherapie an. Eine klinische Besserung tritt im allgemeinen ein bis zwei Wochen nach dem Beginn der Therapie ein.


Bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen ist das Auftreten eines Vena-cava-superior-Syndroms ein schlechtes prognostisches Zeichen; die mittlere Überlebensdauer beträgt in diesen Fällen lediglich fünf Monate. Mit einer Chemotherapie mit oder ohne begleitende Radiotherapie kann das Syndrom bei 60% der betreffenden Patienten zum Verschwinden gebracht werden [25]. Bei Patienten, die keine Chemotherapie vertragen, kann allenfalls auch eine alleinige Radiotherapie erwogen werden. Mittelfristig ist jedoch die Rezidivrate hoch [21].

## Herztamponade

Bei einer Herztamponade wird ein Perikarderguss so voluminös, dass aussen ein Druck entsteht, der ebenso hoch oder noch höher ist als derjenige in den Herzhohlräumen. Dadurch wird eine adäquate Füllung der Ventrikel verhindert und das Schlagvolumen vermindert.

Es gibt zwei Arten von onkologischen Ursachen für eine Herztamponade: erstens eine Behinderung der lymphatischen Drainage oder zweitens eine Hypersekretion in den Herzbeutel infolge von Tumorknoten an dessen Oberfläche. Diese Komplikation tritt oft spät im Krankheitsverlauf bei Patienten mit einem metastasierenden Tumorleiden auf, am häufigsten bei Brust- oder Lungenkrebs. Eine Herztamponade kann manchmal ein Initialsymptom eines Non-Hodgkin-Lymphoms sein [26]. Das Kaposi-Sarkom bei AIDS, dessen Inzidenz seit der Einführung der Tripeltherapie drastisch gesunken ist, war früher ebenfalls eine häufige Ursache von Perikardergüssen und Tamponaden.

Da der Erguss bei onkologischen Patienten langsam zunimmt, bleiben zwei Drittel asymptomatisch. Die anderen entwickeln verschiedene Symptome, insbesondere Dyspnoe, Orthopnoe, Thoraxschmerzen, Husten, Palpitationen, eine Oligurie, Ödeme, eine schwere Asthenie und Verwirrtheit. Bei der klinischen Untersuchung findet man Anzeichen einer hämodynamischen Störung verschiedenen Schweregrades wie eine Sinustachykardie, eine Hypotension, eine Jugu-

larisstauung, einen paradoxen Puls und Ödeme. Obwohl bereits EKG und Thorax-Röntgen den Verdacht eine Diagnose nahelegen können, ist die Untersuchungsmethode der Wahl das Echokardiogramm (Tab. 2 ). Liegt eine Störung der Hämodynamik vor, muss der Erguss punktiert werden. Die Rolle positiv inotroper Substanzen bleibt umstritten. Man sollte immer etwas Perikardflüssigkeit für die zytologische Untersuchung aufbewahren, auch wenn die Sensitivität dieser Untersuchung lediglich zwischen 67 und 92% liegt [27].

Mit einer Perikardiozentese lassen sich in fast allen Fällen die Beschwerden der Patienten lindern, die Rezidivrate eines Perikardergusses beträgt jedoch über 60%. Für die Verhütung eines Rezidivs bestehen im Prinzip drei Möglichkeiten: die Dauerdrainage des Perikards, die Verödung des Perikardzwischenraums, die sogenannte Perikardiodese, und schliesslich das Anlegen eines Perikardfensters, das die Drainage der Perikardflüssigkeit in den Peritoneal- oder Pleuraraum ermöglicht.

Bei der Dauerdrainage des Perikards wird die Drainage über mehrere Tage aufrechterhalten, bis die produzierte Flüssigkeit auf unter 20 ml pro 24 Stunden gesunken ist. Diese Massnahme ist bei 70 bis 80% der Patienten wirksam, wobei es allerdings bis heute keine Studie gibt, die zeigt, wie lange der Erfolg dieser Behandlung anhält. Überdies ist das Verfahren in über 10% der Fälle mit erheblichen Komplikationen, hauptsächlich infektiöser Natur, belastet. Man kann die Dauerdrainage bei Tumoren anwenden, die auf eine Chemotherapie ansprechen, sofern gleichzeitig eine entsprechende Behandlung eingeleitet wird.

Die Instillation sklerosierender Substanzen in den Perikardzwischenraum ruft eine lokale Entzündung und eine Verödung des Zwischenraums hervor. Zahlreiche Substanzen sind zu diesem Zweck eingesetzt worden, und zwar stets in

Kombination mit einer Perikarddrainage unterschiedlicher Dauer. Obwohl zahlreiche Studien den Schluss nahelegen, dass bei einer Pleurodese Talk am wirksamsten ist, verwendet man diesen bei der Perikardiodese selten. Mittlerweile haben sich andere Substanzen wie Doxycyclin und Bleomycin als effektiver erwiesen.

Bei den ersten Studien verwendete man Tetracyclin, später Doxycyclin oder Minocyclin; es ergab sich eine Erfolgsrate von 73 bis 93%. Die Instillation einer dieser verwandten Substanzen geht allerdings häufig mit Komplikationen wie Thoraxschmerzen, mitunter auch mit Arrhythmien einher [28]. Aufgrund dieser Erfahrungen wurde auch Bleomycin mit ähnlichem Erfolg eingesetzt [29]. Eine einzelne randomisierte Studie konnte in bezug auf Thoraxschmerzen, Drainage- und Hospitalisationsdauer einen Vorteil für Bleomycin gegenüber Doxycyclin belegen [30].

Zahlreiche andere Substanzen wie Thiotepa, Cisplatin, Mitoxantron, Mitomycin C und verschiedene Zytokine (IFN- $\alpha_{2b}$ , IL-2) wurden ebenfalls getestet. Auch diese Verfahren sind eine Möglichkeit; die Erfolgsrate variiert in diesen kleinen Serien jedoch zwischen 60 und 100%.

Beim gegenwärtigen Stand des Wissens ist Bleomycin für die Sklerosierung das Mittel der Wahl, Doxycyclin kommt als Alternative in Frage. Beim am häufigsten verwendeten Schema wird eine Dosis von 20–30 IU Bleomycin, verdünnt in 10 ml NaCl 0,9%, durch den Drain injiziert und für ein bis zwei Stunden abgeklemmt. Es existieren bislang keine Daten darüber, wie lange eine vorgängige Perikarddrainage dauern sollte.

Zum Anlegen eines Perikardfensters ist eine chirurgische Intervention erforderlich (Perikardiotomie unter Skopie oder partielle Perikardektomie unter Thorakotomie). Verschiedene Studien zeigten für dieses Verfahren ein gegenüber der Dauerdrainage oder Perikardiodese verringertes Rezidivrisiko bei minimaler Operationsmortalität und -morbidity zu zeigen. Die invasivste operative Technik, möglicherweise auch die wirksamste, sollte allerdings für Patienten mit guter Prognose vorbehalten bleiben. Patienten mit einem symptomatischen Perikarderguss haben eine tiefe Lebenserwartung; in verschiedenen Serien lag diese bei lediglich zwei bis vier Monaten [31]. Bei Tumoren, die besonders gut auf eine Chemotherapie ansprechen, sowie bei Mammakarzinomen stellt sich die Prognose etwas günstiger dar.

## Schlussfolgerungen

Nur ein verschwindend kleiner Anteil der Konsultationen in der Allgemeinpraxis betrifft onkologische Notfälle. Diese bergen aber für den Patienten das Risiko einer dauernden Schädigung und können mitunter, wenn sie nicht erkannt werden, lebensgefährlich sein. Der vorliegende

**Tabelle 2. Diagnostische Methoden und klinische Befunde bei Herztamponade.**

Diagnostische Methode	Symptome und Befunde bei Herztamponade
Klinische Anzeichen	Sinustachykardie Erhöhter Druck in der Jugularvene ( $\pm$ Jugularisstauung) Paradoxe Puls Hypotension Ödeme
EKG	Sinustachykardie Erniedrigter QRS-Komplex Alternierende QRS-Komplexe (nicht konstant, jedoch spezifisch)
Thoraxröntgen	Verbreiterte Herzsilhouette (bei >200 ml Erguss)
Echokardiographie	Diastolischer Kollaps im rechten Ventrikel und Vorhof Diastolischer Kollaps des linken Vorhofs (25% der Patienten, spezifisch) Dilatation der Vena cava inferior bei Inspiration Erhöhte respiratorische Variabilität des Blutflusses in Aorta und Carotis

Artikel, in dem die Ätiologie und das Erscheinungsbild einiger dieser klinischen Situationen dargestellt sind, soll dazu beitragen, dass in die-

sen Situationen von Anfang an möglichst rasch und effizient gehandelt werden kann.

#### Literatur

- 1 Levack P, Graham J, Collie D, Grant R, Kidd J, Kunkler I, et al. Don't wait for a sensory level – listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:472–80.
- 2 Helweg-Larsen S, Sorensen PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994;30A:396–8.
- 3 Husband DJ. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ* 1998;317:18–21.
- 4 Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 1988;6:547–56.
- 5 Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994;30:22–7.
- 6 Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255–7.
- 7 Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613–24.
- 8 Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2028–37.
- 9 Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:959–67.
- 10 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643–8.
- 11 Hagler KT, Lynch JW, Jr. Paraneoplastic manifestations of lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:29–36.
- 12 DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol* 2003;14:303–17.
- 13 Hurtado J, Esbrit P. Treatment of malignant hypercalcaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:521–7.
- 14 Berenson JR. Treatment of hypercalcaemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002;29:12–8.
- 15 Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988;6:543–51.
- 16 Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003;2:357–65.
- 17 Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675–80.
- 18 Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
- 19 Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23:6207–19.
- 20 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470–6.
- 21 Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, Hagemester FB, Zornoza J, Manning JT, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984;2:260–6.
- 22 Parish JM, Marschke RF, Jr., Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981;56:407–13.
- 23 Boraks P, Seale J, Price J, Bass G, Ethell M, Keeling D, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998;101:483–6.
- 24 Wudel LJ, Jr., Nesbitt JC. Superior vena cava syndrome. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:77–91.
- 25 Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:338–51.
- 26 Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Favro E, Beqaraj F, Cecchi E, et al. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol* 2005;95:1393–4.
- 27 Wiener HG, Kristensen IB, Haubek A, Kristensen B, Baandrup U. The diagnostic value of pericardial cytology. An analysis of 95 cases. *Acta Cytol* 1991;35:149–53.
- 28 Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:637–43.
- 29 Yano T, Yokoyama H, Inoue T, Takanashi N, Asoh H, Ichinose Y. A simple technique to manage malignant pericardial effusion with a local instillation of bleomycin in non-small cell carcinoma of the lung. *Oncology* 1994;51:507–9.
- 30 Liu G, Crump M, Goss PE, Dancey J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol* 1996;14:3141–7.
- 31 Cullinane CA, Paz IB, Smith D, Carter N, Grannis FW, Jr. Prognostic factors in the surgical management of pericardial effusion in the patient with concurrent malignancy. *Chest* 2004;125:1328–34.

Korrespondenz:  
Dr. med. et Dr. phil.  
Solange Peters  
Fondation du Centre  
Pluridisciplinaire d'Oncologie  
Centre Hospitalier Universitaire  
Vaudois  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
[solange.peters@chuv.ch](mailto:solange.peters@chuv.ch)