

Onkologische Notfälle bei Kindern

Ausgewählte Leitsymptome und Sofortmassnahmen

Das Management lebensbedrohender Notfälle bei krebskranken Kindern sollte immer in einem pädiatrisch-onkologischen Zentrum erfolgen. Ganz wesentlich ist es aber, dass der mitbetreuende niedergelassene Kinderarzt über kideronkologisches Grundwissen verfügt und Notfälle und ihre Ursachen rechtzeitig erkennen kann, um die notwendigen Schritte einleiten zu können.

RICHARD EYERMANN

Eine verbreitete Auffassung besagt, Kinder- und Jugendonkologie sei ausschliesslich dem Spezialisten, dem pädiatrischen Onkologen, vorbehalten. Dabei ist im Auge zu behalten, dass auch im Jahr 2009 die Prognose eines krebskranken Kindes sehr stark vom Erstkontakt beim niedergelassenen Kinderarzt abhängt. Denn: Prognostisch entscheidend ist die Latenz zwischen Erstsymptom und Diagnose. Diese Latenz korreliert mit dem Krankheitsstadium (wie das Stadium mit der Prognose korreliert).

Frühsymptome bei Malignomen: Wichtiges für die Praxis

Die Kunst der praktischen Kinder- und Jugendmedizin besteht darin, unter häufigen Symptomen die seltene Diagnose zu finden. Bei ungewöhnlicher Konstellation gewöhnlicher Symptome differenzialdiagnostisch an das Malignom zu denken, ist prognostisch entscheidend.

Im Folgenden werden Frühsymptome und Verdachtsdiagnosen beim Kind vorgestellt und für die Praxis fünf Regeln für die Differenzialdiagnostik abgeleitet mit dem Ziel, Latenzen zu vermeiden.

- ▲ **Petechien oder Blässe** sind Zeichen einer Thrombozytopenie oder Anämie.
Regel 1: Bei normozytärer Anämie ohne Hämolyse sind Leukämie, Knochenmarkmetastasierung und aplastische Anämie auszuschliessen.
- ▲ **Erbrechen und Kopfschmerzen** sind potenzielle Symptome eines Hirntumors. Hirntumoren sind vergleichbar häufig (20% aller malignen Erkrankungen im Kindesalter). Weitere Erstsymptome sind Reizbarkeit (bei Kleinkindern), Sehstörungen, Schielen, Gleichgewichtsstörungen, fokale Krämpfe, Persönlichkeitsveränderungen, Schulschwierigkeiten.
Regel 2: Bei Nüchtern-Erbrechen ist ein Hirntumor auszuschliessen.

- ▲ **Diffuser Knochenschmerz** tritt bei Leukämie, Lymphom und Neuroblastom auf, fokaler Knochenschmerz hingegen beim Knochentumor.
Regel 3 (4-Wochen-Regel): Konstante isolierte Knochenschmerzen während vier Wochen erfordern den Ausschluss eines Malignoms.
- ▲ **Neben persistierenden Schmerzen** sind unklare Schwellungen das häufigste Frühsymptom.
Regel 4 (6-Wochen-Regel 1): Jede unklare Schwellung, die länger als sechs Wochen dauert, ist bis zum Beweis des Gegenteils Symptom einer malignen Erkrankung.
- ▲ **Aufgrund ihrer Seltenheit** führen viele Malignome zu Symptomen, die sich nicht in ein Krankheitsbild einordnen lassen, mit dem der niedergelassene Kinderarzt vertraut ist.
Regel 5 (6-Wochen-Regel 2): Bei jeder unklaren Symptomatik mit Dauer von mehr als sechs Wochen ist ein Malignom auszuschliessen.

Infektiöse Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten

Trotz verbesserter diagnostischer und therapeutischer Verfahren sind infektiöse Komplikationen auch weiterhin eine der wichtigsten Ursachen für Folgeerkrankungen und für Mortalität bei Kindern mit Krebserkrankungen. Infektionen senken die Lebensqualität der Patienten, verzögern Chemotherapie- und Bestrahlungseinheiten (wodurch möglicherweise die Effektivität der Gesamttherapie vermindert wird) und stellen zudem einen wichtigen Kostenfaktor dar.

Die *Granulozytopenie* ist der wichtigste Einzelrisikofaktor für Infektionen, auch wenn die Einschränkung anderer Arme des Immunsystems (z.B. Mukositis, Lymphopenie) das Risiko für bestimmte Infektionen erhöht. Inwieweit nichtpharmakologische Massnah-

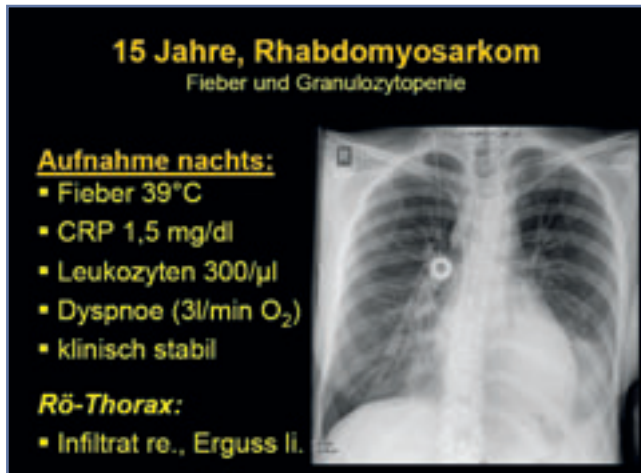


Abbildung 1: Notfall in der Kinderonkologie: Fieber und Granulozytopenie, immer lebensbedrohlich



Abbildung 2: Notfall in der Kinderonkologie: akute MTX-Toxizität

men (z.B. Nahrungsmittelrestriktionen, Einschränkung sozialer Kontakte) sowie die Gabe antimikrobieller oder immunmodulatorischer Substanzen (z.B. G-CSF oder GM-CSF) beim Schutz vor Infektionen wirksam sind, wird (bei zumeist schlechter Datenlage bei Kindertumoren) kontrovers diskutiert. Initial manifestiert sich eine Infektion bei granulozytopenischen Patienten oft nur durch Fieber, während in der Regel spezifische klinische und radiologische Zeichen fehlen und laborchemische Veränderungen bei der klinischen Einschätzung zu Beginn der Infektion wenig hilfreich sind.

Da bakterielle Infektionen bei eingeschränkter Abwehrlage binnen Stunden einen unbeeinflussbar letalen Verlauf nehmen können, werden alle Kinder mit Fieber bei Granulozytopenie rasch einer empirischen und breiten antibakteriellen Behandlung zugeführt (mikrobiologische Ergebnisse können nicht abgewartet werden).

Der überwiegende Teil mikrobiologisch gesicherter bakterieller Infektionen ist auf Erreger der endogenen Flora zurückzuführen. In den letzten Jahren wird neben einer leichten relativen Abnahme der zuvor dominierenden, gefürchteten gramnegativen Erreger eine stetige Zunahme grampositiver Erreger registriert. Ein in jeder Situation optimales empirisches antibakterielles Regime existiert nicht, sondern muss vom lokalen Erregerspektrum und von der Resistenzsituation sowie von präexistenten Organfunktionsstörungen respektive der Komedikation des Patienten abhängig gemacht werden.

Bei länger als 48 bis 72 Stunden persistierendem Fieber ist – insbesondere bei Verschlechterung des klinischen Zustandes – das initiale Therapieschema zu modifizieren (z.B. durch Zugabe von Glykopeptiden). Falls das Fieber länger als drei bis fünf Tage andauert, ist eine empiri-

sche antimykotische Therapie (z.B. mit Amphotericin B) zu erwägen. Auch wenn die Dauer der empirischen antibiotischen Therapie kontrovers diskutiert wird, sollte die Behandlung in aller Regel bis zur einsetzenden hämatopoetischen Regeneration fortgeführt werden.

Notfallsituationen bei soliden Tumoren

Solide Tumoren können zu einer *Kompression lebenswichtiger Organe* wie zu oberem Hohlvenensyndrom, Rückenmarkskompression und intrakraniell Druck und Herniation sowie massiver Hepatomegalie führen.

Das *obere Hohlvenensyndrom* ist ätiologisch durch Kompression der V. cava superior durch Tumormassen im vorderen Mediastinum (wie bei Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphomen u.a.) bedingt. Die Klinik zeigt sich in Kurzatmigkeit, oberer Einflusstauung mit Ödem und Zyanose des Gesichts und Halses. Diagnostisch sind Röntgenthoraxaufnahmen in zwei Ebenen und Echografie hilfreich. Indiziert ist die zytologische Diagnose (ggf. aus Pleuraerguss, evtl. Tumorbiopsie). Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose muss die Chemotherapie rasch beginnen.

Zur *Rückenmarkskompression* können Neuroblastome, Lymphome und Ewing-Sarkome (neben Leukämien) führen. Die Klinik ist geprägt durch Rückenschmerzen, verstärkt bei Bewegung, motorische Schwäche und Inkontinenz. Bei Kindern mit Rückenschmerzen ist eine sorgfältige neurologische Untersuchung obligat.

Kasten:

Ursachen onkologischer Notfälle

Onkologische Notfälle können verschiedene Ursachen haben; sie können in drei grosse Gruppen eingeteilt werden:

- 1. Ursachengruppe: Kompression lebenswichtiger Organe durch den Tumor**
Hierzu gehören oberes Hohlvenensyndrom, Rückenmarkskompression, intrakranieller Druck und Herniation und massive Hepatomegalie.
- 2. Ursachengruppe: pathologische Veränderungen des Blutes und der Blutgefäße**
Hierzu gehören Hyperleukozytose, Leukopenie/Lymphopenie, Gerinnungsstörungen, Anämie und zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, Blutung).
- 3. Ursachengruppe: schwere metabolische Notfälle**
Hierzu gehört das Tumorlyse-Syndrom.

Tabelle:

Differenzialdiagnostische Aspekte von Knochenschmerz bei malignen Erkrankungen bei Kindern

Erkrankung	Knochenschmerz (%)	Typisches Alter	Zusätzliche Symptome	Besonderheiten des Schmerzes
Leukämie	20–50	Vorschul- und Grundschulalter (80% < 10 Jahre)	Krankheitsgefühl, Fieber, Arthritis Hinken, Gehverweigerung, Hepatosplenomegalie	Diffus, wandernd, nächtlich
Osteosarkom	≤ 100	55% 2. Lebensdekade 10% < 10 Jahre		Anfangs intermittierend, dann tiefer dumpfer Dauerschmerz; Schmerzprojektion häufig distal der Tumorregion
Ewing-Sarkom	≤ 100	50% 2. Lebensdekade 30% < 10 Jahre	Ggf. Fieber, Anämie, Leukozytose Lokal: Überwärmung	Nächtlicher Schmerz, anfangs intermittierend, dann tiefer dumpfer Dauerschmerz
Rhabdomyosarkom	< 10	Vorschulalter	Krankheitsgefühl, Fieber	Lokalisiert oder diffus, Rücken
Neuroblastom	30–40	> 90% ≤ 6 Jahre	Krankheitsgefühl, Fieber	Wandernd
Lymphom	< 10	Selten vor 3. Lebensjahr		
Langerhans-Zell-Histiozytose des Knochens	> 60	50% 1. Lebensdekade	Weichteilschwellung (50%) Fieber (10%) Anämie (15%) Multilokulärer Knochenbefall (30%)	Nächtlicher Schmerz

Die Diagnostik erfolgt durch MRT vor und nach Gadoliniumgabe. Die Therapie umfasst die Dexamethasongabe, Dekompressionsoperation (Laminektomie), Chemotherapie und/oder die Radiotherapie je nach Sensitivität.

Intrakranieller Druck und Herniation können durch Hirntumoren und intrakranielle Blutungen verursacht werden. Die Klinik variiert abhängig vom Alter. Bei Säuglingen stehen Erbrechen, Lethargie, vorgewölbte Fontanelle, Verlust motorischer Fähigkeiten, Krämpfe und Kopfwachstum im Vordergrund. Bei älteren Kindern dominieren Kopfschmerzen. Bei Herniation kommt es zu Veränderungen der Atmung, der Pupillengröße und -reaktivität, der Augenbewegung und der motorischen Funktion. Die Diagnostik erfolgt mittels MRT und Sonografie bei offener Fontanelle. Erforderlich ist die sofortige Notfalltherapie (empfohlen wird Dexamethason, Diurese mit Mannitol, Acetazolamid) zur Reduktion der Liquorproduktion. Die Hyperventilation nach Intubation senkt den intrakraniellen Blutfluss.

Zu *massiver Hepatomegalie* kann es vor allem bei Stadium-IV-Neuroblastomen im Säuglingsalter durch Tumorinfiltration kommen. Die Folgen sind mechanische Kompression des respiratorischen, kardiovaskulären, gastrointestinalen und re-

nalen Systems sowie die «disseminated intravascular coagulation» (DIC). Die Therapie besteht aus Cyclophosphamid sowie gegebenenfalls möglich in der chirurgischen Vergrößerung der Bauchwand.

Notfälle bei akuten Leukämien

Notfallsituationen bei Leukämien können sowohl durch Komplikationen der Grunderkrankung als auch durch die Therapie, vor allem die Chemotherapie, bedingt sein. Zwar können heutzutage im Vergleich zur Anfangsära der Leukämiebehandlung diese Komplikationen besser beherrscht und durch verbesserte Supportivmassnahmen teilweise ganz vermieden werden, dennoch treten solche möglicherweise lebensbedrohlichen oder fatalen Ereignisse immer wieder auf. So betrug in der Studie ALL-BFM 95 unter Behandlung von akuten lymphoblastischen Leukämien (ALL) im Kindesalter die kumulative Sechs-Jahres-Inzidenz der Todesfälle vor und in erster kompletter Remission 2,8%.

In die ALL-Studien ALL-BFM 2000 und INTERFANT 99 wurden im Zeitraum August 1999 bis Oktober 2008 4124 pädiatrische Patienten unter 18 Jahren rekrutiert. Bei 25 Patienten (0,6%) kam es zu einer lebensbedrohlichen Komplikation zum Zeitpunkt der initialen ALL-Manife-

station, davon starben 10 Patienten (0,2%) infolge dieses Ereignisses. In der Untergruppe der Patienten mit ALL-Diagnose im ersten Lebensjahr (n = 92) war die initiale Komplikationsrate deutlich höher (6,5% lebensbedrohliche Ereignisse, 4,3% mit Todesfolge). Ursächlich waren in 4 von 6 Fällen letale zerebrale Blutungen. Hauptursachen in der Gruppe der Patienten über einem Jahr für initial lebensbedrohliche Komplikationen waren intubationspflichtige respiratorische Insuffizienzen infolge grosser mediastinaler Raumforderungen (n = 6), schwere Infektionen (n = 4) und zerebrale Blutungen (n = 3). Unter Chemotherapie ereigneten sich 7,6% lebensbedrohliche Komplikationen (2,5% mit Todesfolge). Im Vordergrund standen Infektionen (5,1%; 2,0% mit Todesfolge), insbesondere bakterielle Septitiden (häufigste Erreger *E. coli* und *P. aeruginosa*) und systemische Pilzinfektionen. Auch hier war die Gruppe der Säuglinge am meisten gefährdet (10,9%; 4,3% mit Todesfolge).

Andere, nicht in jedem Fall als unmittelbar lebensbedrohlich einzustufende Ereignisse erfordern ebenfalls rasches Handeln im Sinne einer Notfallsituation. Hierzu gehören alle Situationen mit Fieber in Neutropenie, die bei nahezu allen Patienten im Laufe der Therapie zu erwarten

sind und eine sofortige antibiotische Behandlung verlangen. Weiterhin sind Infektionen mit Varizellen – auch der Inkubationsverdacht – potenziell als ausserordentlich bedrohlich anzusehen: Trotz der prinzipiell vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten starben in der Studie ALL-BFM 2000 7 Kinder an den Folgen einer Varizelleninfektion. Andere für die ALL-Therapie typische Notfallsituationen sind Sinusvenenthrombosen (1,8%), Chemotherapie-induzierte Pankreatitiden (0,9%) und schwere Methotrexat-Ausscheidungsstörungen (4,5%). Todesfälle infolge dieser Ereignisse hat es in der ALL-BFM 2000-Studie nicht gegeben.

In der ALL-Therapie gewinnen die therapieassoziierten Todesfälle bei gesunkener Rezidivinzidenz und einem Gesamtüberleben von heute rund 90% immer mehr an Relevanz. Damit der letale Ausgang solcher Komplikationen verhindert werden kann, sind sie durch den behandelnden Arzt frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Blutungs- und Thrombosekomplikationen

Thrombosen stellen bei Patienten mit Krebs ein substanzielles Problem mit potenziell schwerwiegenden Folgen dar, gerade bei Kindern. Am besten untersucht sind sie im Rahmen der ALL. Die Thromboseinzidenz ist aber bei anderen malignen hämatologischen Erkrankungen

(myeloische Leukämien, Lymphome) und soliden Tumoren vergleichbar hoch und liegt je nach Tumorart und Studiendesign zwischen 3 und 30%. Die Pathogenese ist immer multifaktoriell; eine Rolle spielen das Malignom selber (venöse Stase durch mechanische Obstruktion bei soliden Tumoren), die Chemotherapie, zentralvenöse Katheter, Infektionen sowie erworbene und hereditäre Thrombophilien. Bis heute sind Ätiologie und Pathophysiologie nicht vollständig geklärt, dementsprechend gibt es weder für die Therapie noch die Prävention evidenzbasierte Empfehlungen.

Ebenso offen sind die Indikationen zur *primären und sekundären Prophylaxe*. Entscheidend ist die rechtzeitige Diagnose und adäquate Therapie unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung: Keine antithrombotische Therapie führt zu einer Ausdehnung des Thrombus und damit erhöhter Folgemorbidity und Mortalität; eine zu aggressive Antikoagulation birgt ganz besonders im Setting einer aplasierenden Tumortherapie das Risiko einer möglicherweise schweren Blutung. Die Wahl der antithrombotischen Therapie liegt im Ermessen des behandelnden Facharztes unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation und der Risiken und umfasst medikamentöse wie chirurgische Massnahmen (z.B. niedermolekulares Heparin, Thrombolyse, Thrombektomie).

Zu *Blutungen* kommt es immer dann, wenn in einer oder mehreren Komponenten der Hämostase (Endothel, Thrombozyten, plasmatische Gerinnungsfaktoren) pathologische Veränderungen auftreten. Die Thrombozytopenie ist dabei die weitaus häufigste Ursache für Blutungskomplikationen bei Patienten unter Chemotherapie und erfordert präventiv und therapeutisch Plättchentransfusionen.

Multiple andere Faktoren begünstigen eine hämorrhagische Diathese, beispielsweise tumor- oder therapieinduzierte Leberfunktionsstörung, direkte Zytostatikawirkung, gastrointestinale Blutungen, insbesondere unter Kortikosteroidtherapie ohne Antazida oder bei postthrombotischen Blutungen. Die Therapie orientiert sich an der Ätiologie und am Schweregrad der Blutung. Lebensbedrohliche, vor allem intrakranielle Hämorrhagien erfordern ein risikoadaptiertes interdisziplinäres Vorgehen. ▲

Dr. med. Richard Eyer mann
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,
Kardiologie/Angiologie/Kinderkardiologie
und Allgemeinmedizin
Therese-Giehse-Allee 57
D-81739 München
E-Mail: Richard.Eyer mann@web.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur beim Verfasser