

Postoperatives Adult Respiratory Distress Syndrome als mögliche Folge einer sieben Jahre zurückliegenden Bleomycintherapie

– Ein Fallbericht –

Postoperative Adult Respiratory Distress Syndrome as a possible consequence of Bleomycin therapy performed 7 years ago: A case study

W. Schaaf, H. Vogel, E. Kreuser¹ und M. Demandt²

Institut für Anästhesie, Klinikum St. Elisabeth, Straubing (Chefarzt: PD Dr. H. Vogel)

¹ Klinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg (Chefarzt: Prof. Dr. E.D. Kreuser)

² Onkologische Schwerpunktpraxis, Straubing

Zusammenfassung: Bleomycin kann zusammen mit narkoseüblichen Sauerstoffkonzentrationen lebensbedrohliche pulmonale Komplikationen auslösen. Diese Verläufe sind in einem Zeitintervall von bis zu 12 Monaten nach Chemotherapie beschrieben. Wir berichten über eine 25jährige Patientin, die zur Cholezystektomie in unser Klinikum aufgenommen wurde. Sie war 7 Jahre zuvor zytostatisch, u.a. mit Bleomycin behandelt worden und entwickelte postoperativ ein lebensbedrohliches Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Nach Wertung sämtlicher Begleitumstände erscheint es wahrscheinlich, dass die vorangegangene Bleomycintherapie in Verbindung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen die Ursache für das Adult Respiratory Distress Syndrome war.

Es muss angenommen werden, dass auch Jahre später mit dieser Komplikation zu rechnen ist. Bei Patienten mit Zytostatikaanamnese sollte gezielt nach dem verwendeten Schema gefragt werden und bei Bleomycinbehandlung Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Hier ist in erster Linie die reduzierte bzw. bedarfsadaptierte Sauerstoffapplikation zu nennen. Flüssigkeitsrestriktion und Corticoidtherapie können bei eintretender Symptomatik helfen.

Summary: Bleomycin combined with oxygen concentrations commonly used in anaesthesia can cause life-threatening pulmonary complications. This has been described for an interval of up to 12 months after chemotherapy. We report on a 25-year-old female pati-

ent admitted to our hospital for cholecystectomy who had received chemotherapy, including treatment with bleomycin, 7 years ago and developed a life-threatening postoperative Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS). After careful case review and evaluation of the attendant circumstances it seems likely that the coincidence of prior bleomycin therapy and administration of increased oxygen concentrations may have directly induced the development of an adult respiratory distress syndrome.

According to our experience, it has to be assumed that this complication can even arise several years after therapy. Patients with a history of chemotherapy should therefore be screened for prior bleomycin administration and precautions should be taken whenever it turns out that such treatment has been performed. As a first precautionary measure, oxygen administration should be reduced or adapted to the actual demand. Restricted fluid therapy and administration of corticosteroids may also be beneficial as symptoms develop.

Schlüsselwörter: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Bleomycin – Sauerstoff – Chemotherapie – Zytostatika

Key Words: Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) – Bleomycin – Oxygen – Chemotherapy – Cytostatics.

Einleitung

Ein Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) nach komplikationslosen Routineeingriffen ist selten. Wenn sich unter dieser Situation trotzdem eine solche Symptomatik einstellt, muss nach den Ursachen gesucht werden. Im vorliegenden Fall ist ein lebensbedrohliches postoperatives ARDS nach einem einstündigen Routineeingriff Anlass, einen möglichen Zusam-

menhang mit einer jahrelang zurückliegenden Radiochemotherapie anhand der vorliegenden Literatur zu diskutieren.

Kasuistik

Eine 25jährige Patientin, 167 cm groß, 49 kg schwer, wurde zur Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis

ins Krankenhaus eingewiesen. Nach gastroenterologischer Voruntersuchung wurde die Indikation bestätigt.

Anamnese

Bei der Prämedikations-Visite gab die Patientin an, 10 Zigaretten pro Tag zu rauchen und orale Kontrazeptiva einzunehmen. 10 Jahre zuvor war sie wegen eines M. Hodgkin vom sklerosierenden Typ behandelt worden. Damals hatte nach Staging-Laparotomie eine chemotherapeutische Behandlung nach COPP- (Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison) und ABVD- (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin) Schema stattgefunden. Ein Jahr später musste sie sich bei Rezidiv einer paraaortalen Mantelfeldbestrahlung unterziehen.

Diese Behandlung war sieben Jahre vor der jetzigen Aufnahme beendet, die Patientin befand sich in Vollremission.

Sie hatte nach ihrer chemo- und strahlentherapeutischen Behandlung bereits mehrere kleine Eingriffe in Allgemeinanästhesie komplikationslos überstanden. Herz und Lungen waren auskultatorisch unauffällig. Auffällige Laborwerte: GOT 24 U/l, GPT 42 U/l, AP 1156 U/l, Gamma GT 75 U/l, Leukozyten 12 100/ μ l. Da die Patientin keine Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit angab, wurde sie als ASA-Stufe 2 eingestuft.

Auf Grund der Anamnese war im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eine Röntgen-Thoraxaufnahme angefertigt worden. Diese zeigte einen verbreiterten Mediastinalschatten im Sinne eines Perikardergusses sowie Pleuraergüsse bds. und Pleurakuppenschwielen. Computertomographisch wurden Perikard- und Pleuraergüsse bestätigt. Die Leber war deutlich vergrößert.

Am Operationstag wurde die Allgemeinanästhesie mit Propofol (120 mg), Fentanyl (0,1 mg), Vecuronium (1 mg Primingdosis) und Succinylcholin 50 mg eingeleitet. Bereits bei Präoxygenierung mit FiO_2 1,0 fiel die arterielle Sauerstoffsättigung auf Werte unter 90% ab. Nach Intubation und Umstellung des I:E-Verhältnisses im Sinne einer Inversed-ratio-ventilation stieg die SaO_2 auf 94% an. Die Narkose wurde i.S. einer balanced Anaesthesia mit einem AMV von 4,1 Liter/Minute, einem PEEP von 5 mbar, einem Lachgas/Sauerstoff Gemisch mit FiO_2 von 0,48 und mit 0,9 - 1,1 Volumen-Prozent Enfluran fortgesetzt. Die Blutgasanalyse ergab eine respiratorische Partialinsuffizienz mit paO_2 73 mmHg, paCO_2 44,9 mmHg, pH 7,29 und BE -4,6 mmol. Der Eingriff konnte innerhalb einer Stunde beendet werden.

Die Patientin erhielt in dieser Zeit insgesamt 0,2 mg Fentanyl und 8 mg Vecuronium.

Auch der postoperative Übergang auf Spontanatmung bereitete Probleme. Unter dem klinischen Verdacht

eines Relaxansüberhanges wurde trotz relaxometrisch ausreichender neuromuskulärer Übertragung mit Pyridostigmin/Atropin antagonisiert, die Patientin extubiert. Die Patientin wurde auf die operative Intensivstation verbracht.

Intensivtherapie

Bei Aufnahme ergaben sich folgende Blutgaswerte: paO_2 56,9 mmHg, pCO_2 33,7 mmHg, pH 7,33 und BE -7,0 mmol/l. Elektrolyte, Lactat und Blutbild waren im Normbereich. Die Patientin erhielt 4 l/min O_2 -Substitution über Maske. Die Sauerstoffsättigung stieg hierunter lediglich von 86% auf 90,1% an.

In der postoperativen Röntgenaufnahme des Thorax stellte sich neben dem bekannten Vorbefund im Mediastinum und den Pleuraergüssen eine milchglasartige Trübung über beiden Lungen, links mehr als rechts, dar. Radiologisch lagen keine Zeichen einer kardialen Dekompensation vor.

Nach Gabe von 10 mg Furosemid i.v. schied die Patientin 1.400 ml innerhalb der nächsten 8 Stunden aus. In dieser Zeit traten selbstlimitierende Sinustachycardien auf. Der Gasaustausch verschlechterte sich zunächst allmählich, unter 7 Liter O_2 -Substitution dramatisch: paO_2 : 38,1 mmHg, paCO_2 : 30,0 mmHg, pH:7,34, BE: -8,0 mmol/l. SaO_2 : 65,2%.

Nach Intubation und Beatmung ($\text{FiO}_2 = 1,0$; PCV, $f = 14$, $p = 30 / 22 / 8$ mbar, AMV 5,8 Liter/Minute) stieg SaO_2 auf 84,% in Rückenlage, nach Umlagern in Bauchlage auf 92,6% an. Die FiO_2 konnte im Verlauf von weiteren 8 Stunden Beatmung auf 43% und nach 24 Std. auf 35% reduziert werden.

Mittels Rechtsherzkatheter wurden folgende hämodynamische Werte gemessen: MPAP : 26 mmHg, PCWP : 11 mmHg, ZVD : 14 mmHg, H.I. 2,5 l/min/m², KG, SVRI lag mit 1.374 dyn*s*cm⁻⁵/m² im Normalbereich, der PVR war mit 308 dyn*s*cm⁻⁵ deutlich erhöht. SvO_2 (68,7%) und Lactat (1,7 mmol/l) lagen im Normbereich.

Bei anhaltend grenzwertigem Herzzeitvolumen wurde der Perikarderguss (260 ml) entlastet. Der Herzindex stieg nur kurz an (3,3 l/min/m²) und fiel dann wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Patientin erhielt Katecholamine entsprechend den hämodynamischen Daten.

Die Volumenbilanz wurde nach den PCWP-Werten gesteuert und wies rechnerisch innerhalb von 72 Stunden eine Negativbilanz von 370 ml auf.

Ab dem dritten postoperativen Tag gingen radiomorphologisch die transsudativen Veränderungen zurück. Auf Grund der immer noch lebensbedrohlichen, ätiologisch zu diesem Zeitpunkt ungeklärten Situation erhielt die Patientin am vierten postoperativen Tag

einmalig 100 mg Hydrocortison intravenös. Im weiteren Verlauf verbesserte sich die Lunge auch funktionell. Die Patientin konnte nach Umstellung auf Spontanatmungsmuster am 6. postoperativen Tag extubiert, am 10. Tag auf Normalstation verlegt und weitere fünf Tage später nach Hause entlassen werden.

Vor Entlassung wurden Thoraxröntgenaufnahme und Echokardiographie wiederholt. Die Transsudationszeichen waren fast vollständig verschwunden. Die Pumpfunktion des Herzens war normal, es war kein Perikarderguss mehr nachweisbar.

Diskussion

Bei einer 25jährigen Patientin mit Cholezystitis, die sich einer Cholezystektomie unterziehen musste, kam es bereits bei Narkoseeinleitung zu einer zunächst nicht erklärbaren, schwer therapierbaren O₂-Aufnahmestörung. Die postoperative Diagnostik ergab ein Krankheitsbild, das alle Kriterien eines ARDS erfüllte (Amerikanisch-Europäische Consensus Konferenz von 1994) (1).

Als ätiologische Faktoren waren Pneumonie Aspiration von Mageninhalt, Sepsis, akute Pancreatitis auszuschließen (28), so dass nach medikamentösen Ursachen gefahndet wurde.

Unter den perioperativ und zur Narkose verabreichten Medikamenten war kein Agens mit bekannt pneumotoxischer Nebenwirkung.

Anders bei der Jahre zurückliegenden Chemotherapie. Bei Durchsicht der verwendeten Zytostatika stießen wir auf Bleomycin:

Bleomycinsulfat (Bleomycin Mack®) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Antibiotika (22). Es wird aus *Streptomyces verticillus* hergestellt (2). Anwendungsgebiete sind Hodentumore, maligne Lymphome, Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, des Ösophagus, des Penis, der Zervix uteri, der Vulva, maligne Pleuraergüsse und Ascites (22). Gegenüber den meisten anderen Zytostatika zeichnet sich Bleomycin durch mangelnde Knochenmarksdepression aus (2).

Bleomycin führt zusammen mit Eisen und Sauerstoff zur Bildung freier Radikale, die DNA vorzugsweise zwischen G-T-, G-C- und G-A-Dinucleotiden spalten. (3, 8, 10, 29). Dieser therapeutische Effekt zieht u.a. folgende Nebenwirkungen nach sich: Hautreaktionen, Fieber, Affektionen des Magen-Darm-Traktes, Überempfindlichkeitsreaktionen, Muskel und Gelenkschmerzen, Schäden an Blutgefäßen.

Die bedeutendste Nebenwirkung ist aber eine subakut oder chronisch verlaufende interstitielle Pneumonitis mit fibrinösem Umbau. (22). Als Ursache der Symptomatik wurde die bleomycininduzierte Pneumonitis identifiziert.

Das histopathologische Bild dieser Erkrankung ist charakterisiert durch Schädigung der Pneumozyten Typ 1 und 2 mit fakultativem Übergang in ein Fibrorestadium (15) ähnlich dem eines ARDS anderer Ursache.

Diagnosekriterien für eine akute Bleomycinpneumonitis (mod. nach 26).

Klinisch / Messtechnisch	Dyspnoe, trockene RG, Pleurareiben, Restriktive Ventilationsstörung, Red. CO-Diffusionskapazität,
Blutchemisch	Hypoxämie, Leukocytose, Eosinophilie
Röntgenologisch	Retikuläre Zeichnungsvermehrung, uni- oder bilaterale Pleuraergüsse.

Bei Anwendung hoher Sauerstoffkonzentrationen kann es zu respiratorischen Insuffizienzen mit tödlichem Ausgang auch Monate nach Therapieende kommen. Nach fünf tödlich verlaufenden postoperativen Lungenaffektionen machte *Goldiner* 1978 (12) auf dieses Phänomen aufmerksam. Anhand von sieben weiteren Fällen, die jeweils mit geringen O₂-Konzentrationen behandelt wurden und überlebten, kam es zur Empfehlung einer Therapie mit minimalen oder möglichst niedrigen, bedarfsadaptierten Sauerstoffkonzentrationen (20, 23, 25, 29),

Der Effekt von Bleomycin auf das Lungenparenchym ist dosisabhängig (26). Bei kumulativen Dosen von mehr als 450 mg ist in mehr als 10% der Patienten mit Lungenschäden zu rechnen (22). Diese sind aber auch bei deutlich niedrigeren Mengen schon beschrieben (8, 22, 26).

Akute pulmonale Insuffizienzen nach Reexposition mit Sauerstoff bei bleomycinbehandelten Patienten sind immer wieder bestätigt worden (4, 9, 13, 18, 24). Die pulmonalen Affektionen traten 42 Stunden bis maximal 12 Monate nach Bleomycinthherapie auf (8, 12, 15, 16). Dieser pathologische Prozess ist aber nicht in allen Fällen zu beobachten, denn auch über Behandlungen mit zum Teil hohen Sauerstoffkonzentrationen ohne Nachteile wird berichtet (10, 17, 20).

Als Kofaktoren bei der Entstehung von Lungenkomplikationen gelten zusätzlich angewandte andere Zytostatika, z.B. Cyclophosphamid (18, 22), Bestrahlung (5, 7, 27) und fortgeschrittenes Lebensalter (5, 22). Es ist ungeklärt, ob auch Tabakrauch risikohöher ist (19, 21).

Zur Therapie bei eingetretener Symptomatik werden Corticosteroide (6, 13, 16, 26) und restriktive Flüssigkeitszufuhr empfohlen (12). Die Effekte oder Notwendigkeit dieser Maßnahmen werden aber auch bezweifelt (11, 17) bzw. für nicht ausreichend gesichert angesehen (24).

Fachgebiete, Tumore und Schemata, bei denen Bleomycin verwendet wird.

Fachgebiet	Erkrankungen	Schema
Hämatologie	z.B. M. Hodgkin	AVBD / BEACOPP
Urologie	Hodentumore Peniscarcinom	PEB CMB / Bleomycin Monotherapie
Neurologie	Pinealstumoren	PVB / PEB
HNO	Plattenepithelcarcinome Kopf-Hals-Bereich	Bleomycin in Kombination mit div. anderen Zytostatika
Dermatologie	Plattenepithelcarcinome der Haut	Bleomycin in Kombination

In dem von uns beschriebenen Fall gehen wir von einer chronifizierten Bleomycinpneumonitis mit fibrinösem Umbau und konsekutivem ARDS aus. Als Trigger kommt die hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentration in Frage. Auch ein nicht hydrostatisches Lungenödem durch vorbestehenden Membrandefekt ist denkbar. Beide Krankheitsbilder sind mit der Gabe von Bleomycin assoziiert.

Die Patientin hatte Faktoren, die das Risiko für die beschriebenen Komplikationen erhöhen: andere Zytostatika (Cyclophosphamid) und Bestrahlung. Sie rauchte ca. zehn Zigaretten pro Tag.

Das akute Lungenversagen trat nach vier komplikationslosen Vornarkosen und mit langer Latenz auf. Eine mögliche Ursache könnte in unterschiedlichen Konzentrationen freien Eisens liegen: Der Effekt der Bildung freier Radikale ist an das Zusammenspiel von Bleomycin, Sauerstoff und freiem Eisen gebunden (3, 8, 29). Da im geschilderten Fall im Gegensatz zu den komplikationslosen Voreingriffen eine akute Entzündung (Cholecystitis) vorlag, wäre ein Zusammenhang mit erniedrigtem Transferrin und konsekutiv erhöhtem Fe^{3+} denkbar. Auch bei Patienten mit ARDS aus anderen Ursachen wurde eine erhöhte Belastung mit freiem Eisen festgestellt (14).

In zeitlichem Zusammenhang mit der Corticoidgabe besserte sich der Gasaustausch. Ein Kausalzusammenhang kann vermutet werden.

Es handelte sich um eine lebensbedrohliche, schwer beeinflussbare Komplikation. Sie ist nach unserer Recherche nach einer so langen Latenz zur Bleomycintherapie noch nicht beschrieben.

Um das Gefährdungspotential durch Bleomycin in der anästhesiologischen Praxis abschätzen zu können, sollte man die ungefähre Zahl der Anwendungen kennen. Zahlen liegen für die BRD nicht vor. In den USA wurden 1991 1.800 Behandlungen pro Jahr nur für Hodentumore angegeben (20); für Deutschland werden in einer Arbeit aus dem Jahr 1986 über 100 behandelte Patienten in vier Jahren allein in einer deutschen HNO-Universitätsklinik genannt (15).

Die Wahrscheinlichkeit, später weitere Narkosen zu benötigen, wird durch die Tatsache erhöht, dass das Indikationsspektrum auch Tumore junger Patienten mit guten Überlebenschancen umfasst.

In den USA wurden die möglichen pulmonalen Folgen einer Bleomycintherapie auch in der Sportliteratur anlässlich der Tumorerkrankung eines bekannten Radrennfahrers diskutiert (*Lance Armstrong: Die Tour des Lebens*).

Fazit

Die Gefahren durch Sauerstoffexposition nach Bleomycintherapie sind besonders bei Onkologen seit langem bekannt. In der täglichen Routine des Anästhesisten sind sie weniger fest verankert. Die lange Latenz nach Chemotherapie ist unseres Wissens bisher nicht beschrieben.

Wir nehmen ein anästhesiologisches Risikopotenzial an, das zur Vorsicht Anlass geben sollte. Bei der Medikamentenanamnese muss auch auf länger zurückliegende Zytostatikaregime geachtet und explizit nach Bleomycin gefragt werden. Dies erscheint besonders unter dem Gesichtspunkt wichtig, dass im Falle eines O_2 -Sättigungsabfalls die sonst übliche Erhöhung der inspiratorischen O_2 -Konzentration die Symptomatik verschlechtert und perpetuiert.

Präoperativ sind für diese Patienten Blutgasanalysen und Röntgenaufnahmen des Thorax und Lungenfunktionsprüfungen zu empfehlen. Für die postoperative Phase muss eine geeignete respiratorische Überwachung gewährleistet sein.

Im Falle einer Vorbehandlung sollten intraoperativ die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere die Anwendung bedarfsadaptierter Minimalkonzentrationen von Sauerstoff zur Anwendung kommen (Pulsoximetrie).

Dies gilt auch für die postoperative Phase. Für den Fall eintretender Komplikationen muss die Möglichkeit einer intensivmedizinischen Therapie zur Verfügung stehen.

Literatur

1. *Bernard GR, Artigas A, Brigham KL*; The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Medicine* 1994 Vol 149:818-24
2. *Blum RH, Carter SK, Agree KA*; A clinical review of bleomycin. *Cancer* 73 Vol 31: 904-914
3. *Burger R-M, Peisach J, Horwitz S-B*; Mechanism of bleomycin action: In vitro studies. *Life Sci* Vol 28:715-727
4. *Cersosimo RJ, Matthews SJ, Hong WK*; Bleomycin pneumonitis potentiated by oxygen administration. *Drug Intell Clin Pharm* 1985 Vol 19: 921-23
5. *Comis RL*; Bleomycin toxicity. In: *Carter SK, Umezawa H*. Bleomycin: current status and new development. New York: Academic Press Inc. 1978:279-81
6. *Conley NS, Yarbrow JW, Ferrari HA, Zeitler RB*; Bleomycin increases superoxidation generation by pig alveolar macrophages. *Mol Pharmacol* 1986 Vol 30: 48-52
7. *Cooper J jr., White DA, Matthey RA*; Drug-induced pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 86 Vol 133: 321-340
8. *Cutroneo KR, Sterling KM jr*; The biochemical and molecular basis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Focus Pulmon Pharmacol Toxicol* 1988 Vol 1:1-22
9. *Donohue JP, Rowland RG*; Complication of retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1981 Vol 125:338-40
10. *Douglas M-J, Coppin C-M-L*; Bleomycin and subsequent anesthesia: a retrospective study at Vancouver General Hospital. *Can. Anaesth Soc J* 80 Vol:27:449-52
11. *Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, Donohue JP*; Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 81 Vol 48:904-908
12. *Goldiner P-L, Carlon C-C, Cvitkovic E, Schweizer O, Holland W-S*; Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *BMJ* 78 Vol 1: 1664-67
13. *Gilson AJ, Sahn SH*; Reactivation of bleomycin lung toxicity following oxygen administration. *Chest* 85 Vol 88:304-306
14. *Gutteridge J-M, Quinlan-G-J, Evans-T-W*; Transient iron overload with bleomycin detectable iron in the plasma of patients with adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1994 Vol 49:707-10
15. *Haels J, Weidauer H, Krier C*. Perioperative respiratorische Probleme Bleomycin-vorbehandelter Patienten. *Laryng Rhinol Otol* 86, Vol 65:226-229
16. *Ingrassia T-S, Ryu J-H, Trastek V-F, Rosenow E-C*; Dosis Oxygen exacerbated bleomycin pulmonary toxicity; *Mayo Clin Proc* 91, Vol 66:173-78
17. *La Mantia K-R, Glick J-H, Marshall E-B*; Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated patients. *Anesthesiology* 84, Vol 60:65-67
18. *Lehne G., Lote K*. Pulmonary toxicity of cytotoxic and immunosuppressive agents: a review. *Acta Oncol* 90 Vol 29:113ff
19. *Lower EE; Strohhofer S, Baughman RP*; Bleomycin causes alveolar macrophages from cigarette smokers to release hydrogen peroxide; *Am J Med Sci* 1988 Vol 295:193-97
20. *Madline I, Waid-Jones MD, Coursin B*; Perioperative considerations for patients treated with bleomycin. *Chest* 1991 Vol 99: 993-99
21. *Parvin LM, Kikku P, Makinen E, Liukko P, Gronroos M*; Factors affecting the pulmonary toxicity of bleomycin. *Acta Radiol* 1983 Vol 22:417-21
22. Produktinformation Bleomycin Mack®
23. *Roizen M-F*; Anesthetic implications of concurrent diseases. *Anesthesia Ronald D. Miller* 90 S:865
24. *Strickland R-A, Spackman T-N, Wedel J-D*; Anesthetic management of bleomycin-treated patients. *Mayo Clin Proc* 91, Vol 66:548
25. *Samuel J, Kassow RT, Goodson M, Seikh M, Lumb P*; *Aesthesiol. Management of myocardial revascularisation following bleomycin chemotherapy. J Cardiothor Vasc Anesth* 1991 Vol 5:379-81
26. *Schütte J., Niederle N, Seeber S., Schmidt C.G*; Die Bleomycinpneumonitis. Untersuchungen zur Häufigkeit, Differenzialdiagnose und Verlauf bei Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren. *Tumordiagnostik und Therapie* 1983, Vol 4:114-21
27. *Scheulen ME*; Reduction of pulmonary toxicity. *Cancer Treat Rev* 1987 Vol 14:231-43
28. *Ware LB, Mattay MA*; The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49
29. *Yamauchi T, Raffin TA, Yang P, Sikik BI*; Differential protective effects of varying degrees of hypoxia on the cytotoxicities of etoposide and bleomycin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987, Vol 19:282-86.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Wolfgang Schaaaf*
 Anästhesie-Abteilung
 Klinikum St. Elisabeth Straubing GmbH
 Postfach 04 53
 D-94304 Straubing.