



Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms

Den Tumorzerfall auffangen

ANDREAS JAKOB

Hochwirksame und moderne zielgerichtete Therapien können mit einem massiven Tumorzellzerfall verbunden sein, der zu einer lebensbedrohlichen metabolischen Entgleisung führen kann. Ein adäquates supportivtherapeutisches Management muss deshalb essenzieller Bestandteil jeder onkologischen Therapie sein.

In den letzten Jahren wurden viele neue Medikamente zur Therapie bösartiger Tumoren entwickelt. Leukämien und schnell wachsende Lymphome sind heutzutage in vielen Fällen mit aggressiver Chemotherapie heilbar. Wenn der Tumor im Rahmen der Behandlung rasch zerfällt, können Abbauprodukte entstehen, die den Organismus belasten und gefährden. Die hierdurch bedingten metabolischen Störungen werden als Tumorlysesyndrom bezeichnet, eine ernste und mitunter lebensbedrohliche Komplikation.

Definition und Pathogenese

Beim raschen und massiven Tumorzellzerfall gelangen intrazelluläre Komponenten in den Extrazellulärraum. Charakteristische Folgen sind Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie mit begleitender Hypokalzämie sowie Anämie und Azidose. In schweren Fällen können ein akutes Nierenversagen und/oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten.

Der zentrale pathogenetische Faktor für die Schädigung der renalen Funktion ist die Harnsäure, die aus dem Abbau der Purine entsteht und insbesondere im sauren Milieu zu Kristallen präzipitiert (Grafik 1). Die Harnsäurekristalle schädigen die Nierentubuli und führen zur Funktionseinschränkung der Nieren (Uratnephropathie).

Milde Verlaufsformen der Tumorlyse äußern sich lediglich mit Veränderungen der Laborwerte und sind klinisch meist wenig relevant. Klinisch bedeutsam ist ein Tumorlysesyndrom bei sehr ausgeprägten Laborveränderungen und bei Symp-

tomen wie Herzrhythmusstörungen, Krämpfen oder Nierenversagen (Tab 1).

Epidemiologie

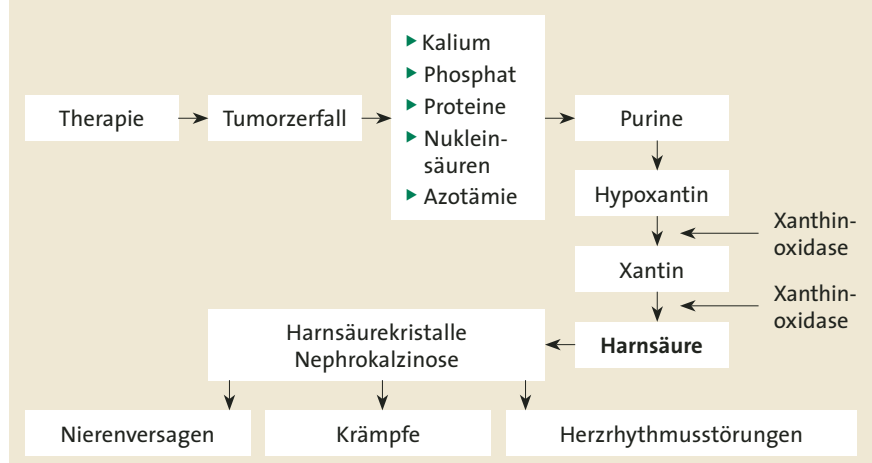
Es gibt nur spärliche Daten zur Inzidenz der Tumorlysesyndroms. Retrospektive

Analysen weisen darauf hin, dass bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen ein „Labor“-Tumorlysesyndrom in bis zu 42% der Fälle auftritt. Ein klinisch relevantes Tumorlysesyndrom tritt im Rahmen der Behandlung mit einer Frequenz von ca. 5–6% auf [Annemans et al. 2003].

Bei sehr aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen wie dem Burkitt-Lymphom oder bei akuten lymphoblastischen Leukämien wird eine Tumorlysesyndrom-Inzidenz von bis zu 23,8% berichtet [Cairo 2002]. Fast die Hälfte der Patienten mit

Pathogenese des Tumorlysesyndroms

Grafik 1



Definition des „Labor“-Tumorlysesyndroms und der klinisch relevanten Tumorlyse.

Tabelle 1

„Labor“-Tumorlyse

Innerhalb der ersten vier Tage der Behandlung Auftreten von zwei der folgenden metabolischen Störungen:

- Anstieg um 25%**
- ▶ Phosphat im Serum
 - ▶ Kalium
 - ▶ Harnstoff
 - ▶ Harnsäure

- Abfall um 25%**
- ▶ Kalzium im Serum

Klinisch relevante Tumorlyse

Labor-Tumorlyse plus eines der folgenden Kriterien:

- ▶ Kalium > 6 mmol/l
- ▶ Kreatinin > 221 µmol/l
- ▶ Kalzium < 1,5 mmol/l
- ▶ Arrhythmien
- ▶ Plötzlicher Herztod

nach Cairo und Bishop, 2004



einem relevanten Tumorlysesyndrom müssen unbehandelt dialysiert werden mit einer Letalität von bis zu 15%.

Risikofaktoren

Das Risiko für die Entstehung eines Tumorlysesyndroms hängt von der Biologie des Tumors, der Art der Behandlung und

den Begleiterkrankungen ab (Tab. 2). Je aggressiver die Erkrankung und je wirksamer die Therapie, desto wahrscheinlicher entwickelt sich ein Tumorlysesyndrom, besonders bei begleitender Nierenfunktionsstörung.

Eine internationale Expertengruppe unter der Leitung von M. Cairo aus der

Columbia University, New York, hat anhand von 63 Parametern mit 36 hypothetischen Fallbeispielen die Risikofaktoren gewichtet und eine entsprechende Odds-Ratio berechnet (unter Anwendung der RAND/UCLA Appropriateness Method, die dazu dient, die Angemessenheit von Therapieentscheidungen mathematisch fassbar zu machen), sodass Hochrisikopatienten besser identifiziert und frühzeitig behandelt werden können [Cairo 2006]. Ein hieraus abgeleitetes Computerprogramm zur Risikoabwägung und Entscheidungshilfe für prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen ist in Vorbereitung.

Aufgrund klinischer Faktoren und der Gesamt-Odds-Ratio (OR) lassen sich drei Risiko-Kategorien definieren wobei in der Hochrisikogruppe die Inzidenz eines klinisch relevanten Tumorlysesyndroms bei über 25% liegen dürfte mit erheblicher Mortalität. Allerdings steht eine prospektive Validierung dieser Risikogruppen an einem größeren Patientenkollektiv noch aus. Tabelle 3 zeigt die Risikogruppen sowie die Kriterien der Phase-II-Studien von Pui et al. 2001.

Symptomatik des Tumorlysesyndroms

Das klinische Bild ist sehr variabel. Als Leitsymptome können Störungen der Vigilanz (Apathie, Desorientiertheit, Somnolenz), Herzrhythmusstörungen, eine verminderte renale Ausscheidung (Oligurie-Anurie mit Flüssigkeitsretention) und eventuell auch eine Blutungsneigung (Disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren im Rahmen des Gewebeerfalls) auftreten. Eine Hypokalzämie manifestiert sich überwiegend durch zerebrale Symptome wie erhöhte Krampfbereitschaft und Verwirrtheit. Plötzliche Todesfälle stehen meist im Zusammenhang mit Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie und Hypokalzämie) und Herzrhythmusstörungen.

Das Management des Tumorlysesyndroms und der Hyperurikämie

— Monitoring

Es ist wichtig, Risikopatienten zu erkennen und schon zu Beginn der Therapie engmaschig zu überwachen. Mehrmals täglich sollten die Vitalparameter registriert

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms

Tabelle 2

| Bereiche | Risikofaktoren | Odds-Ratio (OR)* | SD* |
|---------------------|---|------------------|-----------|
| Tumorbiologie | Akute B- oder T-lymphoblastische Leukämie | 2,4/2,65 | 1,44/1,48 |
| | Akute myeloische Leukämie | 1,81 | 1,02 |
| | Burkitt Lymphom | 4,82 | 3,08 |
| | Diffuse large B-cell Lymphoma | 2,42 | 1,88 |
| | Reifes B-NHL (SLL) | 1,77 | 0,92 |
| | CLL 1,28 | 0,38 | |
| | Plasmozytom | 2,2 | 1,81 |
| | Hohe Tumorzellmasse (Leukos > 50.000) bei B- oder T-ALL | 4,26/4,58 | 2,41/2,78 |
| | AML | 2,96 | 1,80 |
| | Burkitt Lymphom | 8,61 | 5,26 |
| CLL | 1,8 | 0,89 | |
| | Hoher Zellumsatz mit erhöhter LDH und/oder Harnsäure | | |
| Therapie | Hoch wirksame Therapie mit raschem Tumorzellzerfall | 2,5 | 1,17 |
| Begleiterkrankungen | Präexistente Nierenfunktionsstörung: Um 25% verminderte Clearance | 2,14 | 1,06 |
| | Abfall der Clearance um 25% zum Zeitpunkt der Diagnose | 2,72 | 1,06 |
| | Erkrankung mit renaler Beteiligung | 1,47 | 0,3 |
| | Alter > 60 Jahre | 1,55 | 0,52 |
| | Dehydratation | | |
| | Herzinsuffizienz | | |
| | Infektion | | |
| | Metabolische Störungen | | |

* Einige Faktoren wurden gewichtet und eine Odds-Ratio mit Standardabweichung (SD) berechnet

Risikogruppen für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms.

Tabelle 3

| Niedriges Risiko | Moderates Risiko | Hohes Risiko |
|---|------------------|---|
| OR < 1,98 | OR = 1,99–5,39 | OR > 5,39 |
| Hämatologische Neoplasie mit Leukozyten < 25.000, weniger als zweifach erhöhter LDH und normaler Harnsäure [Pui et al. 2001]. | | Oder einer der folgenden Parameter (hämatologische Neoplasie): ▶ Leukos > 50.000/μl ▶ LDH > 5 x oberer Norm ▶ Hyperurikämie > 8mg/dl [Pui et al. 2001] |

triert werden und tägliche Laborkontrollen durchgeführt werden. Insbesondere auf die Flüssigkeitsbilanz muss geachtet werden mit täglicher Gewichtsbestimmung und bei Bedarf zwölfständlicher Bilanzierung. Wird ein Tumorlysesyndrom klinisch manifest, ist in der Regel die Indikation zur intensivmedizinischen Überwachung gegeben.

Allgemeine Therapiemaßnahmen

Hydrierung

Mit einer forcierten Hydrierung wird die bestmögliche renale Exkretion der harnpflichtigen Substanzen sichergestellt. Bei Erwachsenen wird eine tägliche Menge von etwa 2.000–3.000 ml/m² von leicht hypotonen oder isotonen kristallinen Lösungen (5% Glukose und 0,9% Kochsalzlösungen im Wechsel) vorgeschlagen. Die Urinausscheidung sollte 100 ml/h nicht unterschreiten und das Körpergewicht nicht wesentlich zunehmen. Zur Forcierung der Diurese wird Furosemid verwendet.

Alkalisierung

Harnsäure zeigt die beste Löslichkeit bei einem pH von 7,5. Die Alkalisierung bringt aber nur Vorteile für die Exkretion von Harnsäure und verhindert nicht die Xanthinnephropathie unter der Gabe von Allopurinol. Die unter Allopurinol anfallenden Xanthin und Hypoxanthin sind im Alkalischen sogar geringer löslich. Bei Verwendung der Uratoxidase (Rasburicase), die die Harnsäure in Allantoin spaltet, ist die Alkalisierung ebenfalls nutzlos. Das Risiko für eine Präzipitation von Kalziumphosphat steigt im Alkalischen und das freie Kalzium im Serum wird durch Alkalisierung zusätzlich gesenkt (daher keine Empfehlung mehr).

Zusammenfassend sind die Basismaßnahmen in Tabelle 4 dargestellt.

Therapie mit Allopurinol

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase und somit die Bildung von Harnsäure. Es werden die löslicheren Substanzen Xanthin und Hypoxanthin ausgeschieden (Grafik 2). Allerdings ist Allopurinol potenziell nephrotoxisch, sodass bei Kreatininwerten von über 1,5-fach der Norm die Dosis reduziert werden sollte. Es gibt nur wenige kontrollierte Studien zum Tumorlysesyndrom. Bei Patienten

Basismaßnahmen zur Prophylaxe und Therapie eines Tumorlysesyndroms

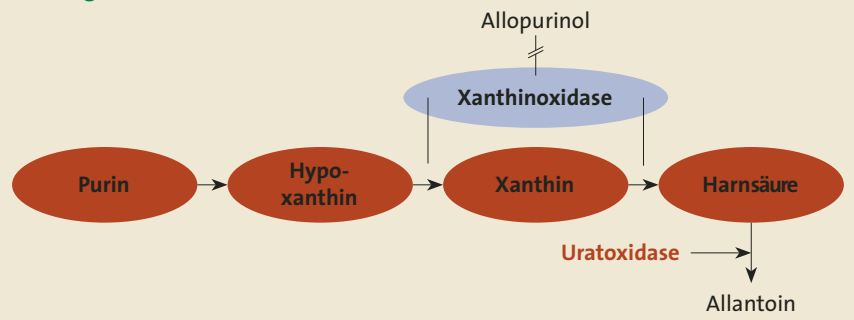
Tabelle 4

Basismaßnahmen:

- Monitoring
 - ▶ Initiale Diagnostik mit EKG, ggf. Echokardiografie, Routinelabor mit Harnsäure, Kalzium, Phosphat und Gerinnungsparametern
 - ▶ sicherer venöser Zugang (möglichst zentral mit ZVD-Messung)
 - ▶ sechsständig Vitalparameter
 - ▶ 2 x täglich Gewicht
 - ▶ zwölfständige Einfuhr/Ausfuhr Bilanzierung
 - ▶ Täglich BB, E⁻lyte, Ca, Phosphat, Retentionswerte, LDH und ggf. Gerinnung
- Hydrierung
 - ▶ Beginn möglichst bereits ein Tag vor der zytoreduktiven Therapie bis der Haupttumorzellzerfall abgeschlossen ist
 - ▶ 2000–3000 ml/m² NaCl 0,9% im Wechsel mit G5%
 - ▶ Ausfuhr > 100 ml/h halten
 - ▶ Bei Bedarf Gabe von Furosemid 20–40 mg

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase und verhindert die Bildung von Harnsäure

Grafik 2



mit zu Beginn der Behandlung erhöhten Harnsäurespiegeln konnte in 88% eine Normalisierung erreicht werden, meist binnen der ersten drei Tage. Bei weiteren 7% konnte ein Abfall der Harnsäure um 1 mg/dl erzielt werden und bei 13% kam es zu einem Anstieg der Kreatininwerte [Smalley et al. 2000]. Allopurinol ist in Deutschland nur als orale Applikationsform verfügbar und es muss auf Interaktionen mit Purinanaloga (z. B. 6-Mercaptopurin oder Azathioprin) geachtet werden. Allopurinol verhindert nicht die Xanthinnephropathie.

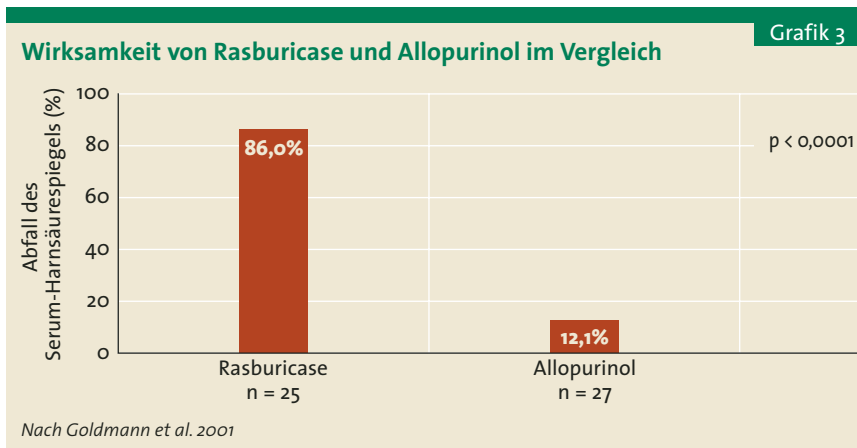
Therapie mit Rasburicase

Rasburicase ist rekombinant hergestellte Uratoxidase, ein natürliches Enzym, das bei den meisten Säugetieren vorkommt – nicht beim Menschen – und die Umwandlung von Harnsäure zu dem sehr gut löslichen Allantoin bewirkt (Grafik 2). Hierdurch kommt es zu einer raschen Elimination der Harnsäure aus dem Ser-

rum. Allantoin ist zehnfach besser wasserlöslich als Harnsäure und wird renal ausgeschieden. An 29 gesunden Männern und in drei Phase-I/II-Studien konnte die Wirksamkeit belegt und eine gute Verträglichkeit dokumentiert werden.

In einer randomisierten Studie hat sich Rasburicase als deutlich effektiver als Allopurinol gezeigt [Goldmann et al. 2001]. Bereits vier Stunden nach Gabe von Rasburicase konnte der Harnsäurespiegel um 86% gesenkt werden (versus 12,1% mit Allopurinol, s. Grafik 3). Eine Hyperurikämie konnte zu 99% wirksam durch Rasburicase verhindert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kam es innerhalb von zwölf Stunden zu einer Verbesserung des Serumkreatininwertes.

Rasburicase wurde vor allem bei Kindern und Erwachsenen mit akuten Leukämien und hochmalignen Non-Hodgkin Lymphomen erprobt. Jeha et al. haben die Daten von 1.069 Patienten (682 Kin-



der und 387 Erwachsene) zusammengefasst. In nahezu 100% der Fälle konnte Rasburicase die Harnsäurespiegel effektiv senken, sowohl bei prophylaktischer Anwendung bei Hochrisikopatienten als auch bei der Therapie von Patienten mit Hyperurikämie [Jeha et al. 2005]. Die Therapiedauer lag im Mittel bei drei Tagen. Im Vergleich mit historischen Daten konnte bei vergleichbarer Erkrankung und onkologischer Therapie die Rate an dialysepflichtigen renalen Komplikationen und die Mortalität signifikant reduziert werden.

Die französische GELA-Studiengruppe konnte bei 100 Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen ein Ansprechen von 100% dokumentieren ohne Nebenwirkungen [Coiffier et al. 2003]. Bei 81% der Patienten war eine Therapie über drei Tage ausreichend, 10% benötigten vier Tage und 4% fünf bis sechs Tage. Die Substanz ist sehr gut verträglich. Als häufigste Nebenwirkungen wurden beschrieben: Fieber (6,8%), Übelkeit (1,7%), Erbrechen (1,4%), Diarrhoe (0,9%), Kopfschmerzen (0,9%) und allergische Reaktionen (0,6%). Bei Patienten mit einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sollte Rasburicase vermieden werden, wegen der Gefahr der Induktion einer Hämolyse und Methämoglobinämie.

Dosierung der Rasburicase

Rasburicase wird in einer Dosierung von 0,2 mg/kg/die als 30-Minuten-Kurzinfusion appliziert. Die bisher empfohlene Behandlungsdauer war mit fünf bis sieben Tagen angegeben. Allerdings mehren sich Daten, dass auch kürzere Behand-

lungen über einen bis drei Tage effektiv sein können. In den oben zitierten Studien waren im Mittel drei Tage Therapie erforderlich. Im Einzelfall sollte die Behandlungsdauer auf einer adäquaten Überwachung der Harnsäurespiegel und der klinischen Beurteilung basieren.

Trifilio et al haben bei 43 Erwachsenen, die unter einer aggressiven Chemotherapie standen und erhöhte Harnsäurespiegel zeigten eine fixe Einzeldosis von 3 mg Rasburicase appliziert. Der Harnsäurespiegel konnte um 43–65% gesenkt werden. Bei nur sechs Patienten war eine zweite Dosis erforderlich und bei keinem Patienten kam es zu einer schweren renalen Dysfunktion, allerdings zeigte sich bei vier Patienten einen Kreatininanstieg [Trifilio et al. 2006]. Die gleichen Ergebnisse hat die Mannheimer Studiengruppe anhand von 26 Patienten mit hämatologischen Neoplasien publiziert [Hummel et al. 2005]. Eine Einmalgabe von 3 mg war in den meisten Fällen ausreichend. Allerdings nicht bei Patienten mit progredienter Erkrankung und anhaltender Tumorlyse und auch nicht bei Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz.

Wichtig ist auch zu berücksichtigen, dass der im Labor gemessene Harnsäurespiegel unter einer Therapie mit Rasburicase unter Umständen nicht mit dem in vivo übereinstimmt, da bei längerem Probentransport und nicht sofortiger Bearbeitung geringe Mengen der zirkulierenden Rasburicase ausreichen, um in der Blutprobe einen fortwährenden Abbau der Harnsäure zu bewirken. Die Blutprobe muss daher sofort gekühlt und umgehend aufgearbeitet werden.

Zusammenfassung und Therapieempfehlungen

Hochwirksame und moderne zielgerichtete Therapien in der Onkologie können mit einem massiven Tumorzellzerfall verbunden sein, der zu einer lebensbedrohlichen metabolischen Entgleisung führen kann. Ein adäquates supportivtherapeutisches Management muss essenzieller Bestandteil jeder onkologischen Therapie sein und sollte auch Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms beinhalten. Die rekombinante Uratoxidase hat in den letzten Jahren das therapeutische Spektrum erweitert und sollte bei Hochrisikopatienten prophylaktisch und bei jedem manifesten Tumorlysesyndrom therapeutisch eingesetzt werden. Patienten sollten wann immer möglich in Studien eingebracht werden. Derzeit können Patienten, die im Rahmen der Deutschen ALL-Studien behandelt werden und ein hohes Tumorlyserisiko haben in eine Begleitstudie rekrutiert werden, die randomisiert Rasburicase mit Allopurinol vergleicht (www.kompetenznetz-leukaemie.de).

— Empfehlungen für die Praxis

Prophylaxe:

- ▶ Alle Patienten, die ein Risiko für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms haben, sollten ein adäquates Monitoring und eine Hydrierung erhalten. Eine generelle Alkalisierung wird nicht empfohlen.
- ▶ Die Patienten sollten bezüglich Entwicklung eines Tumorlysesyndroms anhand der oben genannten Risikofaktoren eingestuft werden.
- ▶ Patienten mit geringem oder moderatem Risiko erhalten die Basismaßnahmen (Tab. 4) und Allopurinol.
- ▶ Patienten mit hohem Tumorlyse-Risiko erhalten die Basismaßnahmen und Rasburicase
- ▶ Patienten mit geringem oder moderatem Risiko und einer Hyperurikämie sowie Kontraindikationen bezüglich Allopurinol erhalten die Basismaßnahmen und Rasburicase.

Therapie des Tumorlysesyndroms

- ▶ Alle Patienten erhalten die Basismaßnahmen
- ▶ Die Therapie der Wahl ist Rasburicase v. a. bei Patienten mit Hyperurikämie.

- ▶ Allopurinol kann allenfalls bei Patienten mit normaler Harnsäure in Erwägung gezogen werden.
- ▶ Die Dosis von Rasburicase sollte 0,2 mg/kg/die betragen und die Therapiedauer variabel, in Abhängigkeit von klinischem Bild und Harnsäurespiegel, bis zu sieben Tage umfassen.

Weitere Studien sollten die Dosis und die Therapiedauer untersuchen sowie Kriterien finden für das Beenden der Therapie.

Literatur:

1. Annemans L et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 77–83.
2. Cairo MS. Prevention and treatment of hyperuricaemia in haematological malignancies. *Clinical Lymphoma* 2002; 3: Suppl. 1: S26–S31.
3. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematology* 2004; 127: 3–11.
4. Cairo MS et al. The utilization of the RAND appropriateness method (RAM) and international expert opinion in the development of risk stratification and decision model for prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome (TLS). *Blood (ASH Annual meeting abstracts)* 2006; 108: 3316.
5. Coiffier B et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricaemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4402–6.
6. Goldmann SC et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998–3003.
7. Hummel M et al. Successful treatment of tumor lysis syndrome (TLS) with low doses of rasburicase in patients with impaired renal function (IRF). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: Abstr. #3332.
8. Jeha S et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitec TM), in the management of malignancy-associated hyperuricaemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukaemia* 2005; 19: 34–8.
9. Pui CH et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricaemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697–704.
10. Smalley RV et al. Allopurinol: Intravenous use for prevention and treatment of hyperuricaemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1758–63.
11. Trifilio S et al. Reduced-dose rasburicase (recombinant urate oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 997–1001.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Andreas Jakob
 Klinikum Offenburg, Medizinische Klinik
 II – Hämatologie und Onkologie
 und Onkologische Schwerpunktpraxis
 Drs. Müller, Linz, Jakob
 Ebertplatz 12, 77654 Offenburg
 E-Mail: dr.jakob@gmx.net

Für den Arbeitskreis
 Supportive Maßnahmen in der Onkologie
 (ASO) innerhalb der Deutschen Krebs-
 gesellschaft (DKG) und der Multinational
 Association of Supportive Care in Cancer
 (MASCC). www.onkosupport.de