

# O10 Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie des Tumorlyse-Syndroms und der Hyperurikämie

## O10.1 Einleitung

Es gibt nur spärliche Daten zur Inzidenz des Tumorlyse-Syndroms. Retrospektive Analysen weisen darauf hin, dass bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ein Labor-Tumorlyse-Syndrom in bis zu 42 % der Fälle auftritt. Ein klinisch relevantes Tumorlyse-Syndrom tritt im Rahmen der Behandlung mit einer Frequenz von zirka 5–6 % auf [1]. Bei sehr aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, wie das Burkitt-Lymphom, oder bei akuten lymphoblastischen Leukämien wird eine Tumorlyse-Syndrom-Inzidenz von bis zu 23,8 % berichtet [2]. Fast die Hälfte der Patienten mit einem relevanten Tumorlyse-Syndrom müssen unbehandelt dialysiert werden mit einer Letalität von bis zu 15 %. Das Tumorlyse-Syndrom ist somit eine ernste, potenziell lebensbedrohliche Komplikation der modernen Tumorthherapie.

## O10.2 Definition

Ein rascher und massiver Tumorzellzerfall, meist therapieinduziert, kann zu einer lebensbedrohlichen metabolischen Entgleisung führen durch die Freisetzung von intrazellulären Komponenten in den Extrazellulärraum. Charakteristisch sind die Entwicklung einer 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. Die Harnsäurekristalle schädigen die Nierentubuli und führen zur Funktionseinschränkung der Nieren (Uratnephropathie). Das klinische Bild ist sehr variabel. Als Leitsymptome können Störungen der Vigilanz

Tabelle 1. Definition von Labor-Tumorlyse-Syndrom und der klinisch relevanten Tumorlyse nach Cairo und Bishop, 2004.

Labor-Tumorlyse	Klinisch relevante Tumorlyse
Innerhalb der ersten vier Tage der Behandlung Auftreten von zwei der folgenden metabolischen Störungen: Anstieg um 25 % <input type="checkbox"/> Phosphat im Serum <input type="checkbox"/> Kalium <input type="checkbox"/> Harnstoff <input type="checkbox"/> Harnsäure Abfall um 25 % <input type="checkbox"/> Kalzium im Serum	Labor-Tumorlyse plus eines der folgenden Kriterien: <input type="checkbox"/> Kalium > 6 mmol/l <input type="checkbox"/> Kreatinin > 221 µmol/l <input type="checkbox"/> Kalzium < 1,5 mmol/l <input type="checkbox"/> Arrhythmien <input type="checkbox"/> Plötzlicher Herztod

(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 überwie-

gend durch zerebrale Symptome, wie erhöhte Krampfbereitschaft und Verwirrtheit. Plötzliche Todesfälle stehen meist im Zusammenhang mit Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie und Hypokalzämie) und Herzrhythmusstörungen.

Milde Verlaufsformen der Tumorlyse äußern sich lediglich in Veränderungen der Laborwerte

**Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms in Abhängigkeit von der Biologie der Erkrankung, der Therapie und der Begleitcharakteristika. Einige Faktoren wurden gewichtet und eine Odds-Ratio berechnet mit entsprechender Standardabweichung (SD).**

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/μl) 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
	Dehydration		
	Herzinsuffizienz		
	Infektion		
	Metabolische Störungen		

**Tabelle 3. Risikokategorien für die Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms.**

Niedriges Risiko	Moderates Risiko	Hohes Risiko
OR < 1,98	OR = 1,99–5,39	OR > 5,39
Hämatologische Neoplasie mit Leukos < 25 000/μl, unter 2-fach erhöhte LDH und normale Harnsäure		Oder einer der folgenden Parameter (hämatologische Neoplasie): □ Leukos > 50 000/μl □ LDH > 5-fach obere Norm □ Hyperurikämie > 8 mg/dl

und sind klinisch meist wenig relevant [3]. Klinisch bedeutsam ist ein Tumorlyse-Syndrom bei sehr ausgeprägten Laborveränderungen und bei Symptomen wie Herzrhythmusstörungen, Krämpfen oder Nierenversagen (Tabelle 1).

### 010.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung eines Tumorlyse-Syndroms resultieren aus der Biologie des Tumors, der Art der Behandlung und der Begleiterkrankungen. In der Tabelle 2 sind die wichtigsten Risikofaktoren zusammengestellt. Eine internationale Expertengruppe unter der Leitung von *M. Cairo* von der Columbia University, New York, hat, anhand von 63 Parametern mit 36 hypothetischen Fallbeispielen eine Gewichtung der verschiedenen Risikofaktoren vorgenommen 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 (ASH 2006) [4]. 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 Tumorlyse-Syndroms bei über 25 % liegen dürfte mit erheblicher Mortalität. Allerdings steht eine prospektive Validierung dieser Risikogruppen an einem größeren Patientenkollektiv noch aus. Die Tabelle 3 zeigt die Risikogruppen anhand der Gesamt-Odds-Ratio (OR) sowie die Kriterien der Phase-II-Studien von Pui et al. 2001 [9].

### 010.4 Therapiestrategien

Wichtig ist das Erkennen von Patienten mit besonderem Risiko (Tabelle 2 und Tabelle 3) und

ein engmaschiges Monitoring insbesondere zu Beginn einer zytoreduktiven Therapie [4, 9].

### Monitoring

Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms sollten engmaschig überwacht werden. Mehrmals täglich sollten die Vitalparameter registriert und täglich Laborkontrollen durchgeführt werden. Insbesondere auf die Flüssigkeitsbilanz muss geachtet werden mit täglicher Gewichtsbestimmung und bei Bedarf 12-stündlicher Bilanzierung. Wird ein Tumorlyse-Syndrom klinisch manifest, ist in der Regel die Indikation zur intensiv-medizinischen Überwachung gegeben (Empfehlung Grad D, da es hierzu bislang keine Studien gibt, dennoch sehr wichtige Maßnahme!).

### Allgemeine Therapiemaßnahmen

#### Hydrierung

Mit einer forcierten Hydrierung wird die bestmögliche renale Exkretion der harnpflichtigen Substanzen sichergestellt. Bei Erwachsenen wird eine tägliche Menge von etwa 3000 ml/m<sup>2</sup> von leicht hypotonen oder isotonen kristallinen Lösungen (5 % Glucose und 0,9 % Kochsalzlösungen im Wechsel) vorgeschlagen. Die Urinausscheidung sollte 100 ml pro Stunde nicht unterschreiten und das Körpergewicht nicht wesentlich zunehmen. Zur Forcierung der Diurese wird Furosemid verwendet (Empfehlung Grad D, da es hierzu bislang keine Studien gibt, dennoch sehr wichtige Maßnahme!).

#### 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. Das unter Allopurinol anfallende 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 folgenden Basismaßnahmen erforderlich:

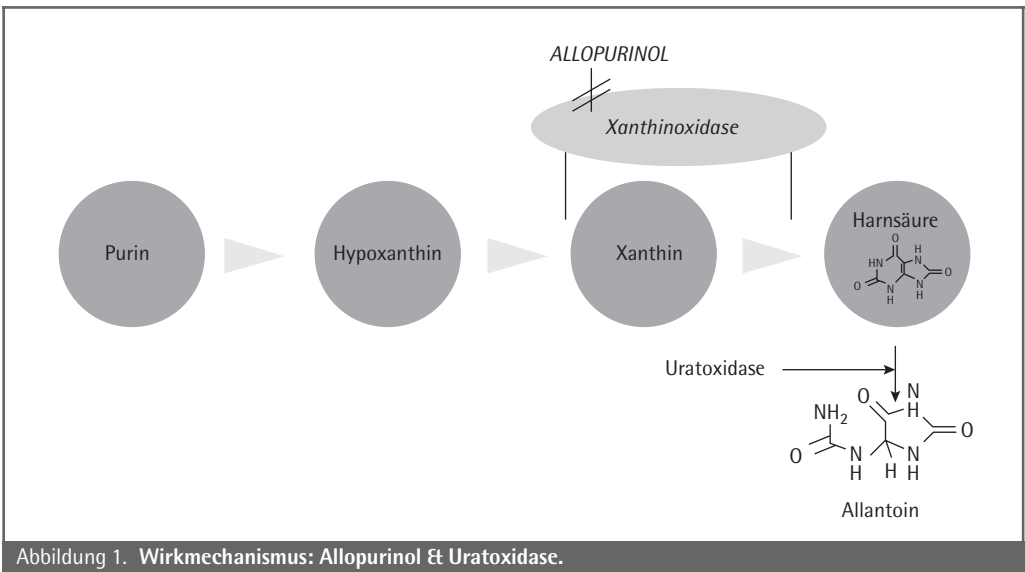
- **Monitoring**
  - Initiale Diagnostik mit EKG, gegebenenfalls Echo, Routinelabor mit Harnsäure, Kalzium, Phosphat und Gerinnungsparameter
  - Sicherer venöser Zugang (möglichst zentral mit ZVD-Messung)
  - 6-stündlich Vitalparameter
  - 2 × täglich Gewicht, 12-stündliche Einfuhr/Ausfuhr Bilanzierung
  - Täglich BB, Elektrolyte, Kalzium, Phosphat, Retentionswerte, LDH und gegebenenfalls Gerinnung
- **Hydrierung**
  - Beginn möglichst bereits einen Tag vor der zytoreduktiven Therapie, bis der Haupttumorzellzerfall abgeschlossen ist

- 3000 ml/m<sup>2</sup> NaCl 0,9 % im Wechsel mit G 5 %
- Ausfuhr > 100 ml pro Std. halten
- Bei Bedarf Gabe von Furosemid 20–40 mg

## Medikamente

### Therapie mit Allopurinol

Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase und somit die Bildung von Harnsäure, während die Uratoxidase Harnsäure zu dem sehr gut löslichen Allantoin spaltet. Es werden die löslicheren Substanzen Xanthin und Hypoxanthin ausgeschieden (Abbildung 1). 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 beim Tumolyse-Syndrom. Bei Patienten mit zu Beginn der Behandlung erhöhten Harnsäurespiegeln konnte in 88 % der Fälle eine Normalisierung erreicht werden, meist binnen ein bis drei Tage. Bei weiteren 7 % konnte ein Abfall der Harnsäure um 1 mg/dl erzielt werden und bei 13% kam es zu einem Anstieg des Kreatininwertes [10].



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 Xanthin-nephropathie.

### Therapie mit Rasburicase

Rasburicase ist rekombinant hergestellte Urat-oxidase, die die Umwandlung von Harnsäure zu dem sehr gut löslichen Allantoin bewirkt (Abbildung 1). Hierdurch kommt es zu einer raschen Elimination der Harnsäure aus dem Serum. Allantoin ist zehnfach besser wasserlöslich als Harnsäure und wird renal ausgeschieden. In einer randomisierten Studie hat sich Rasburicase als deutlich effektiver als Allopurinol gezeigt [6]. Bereits vier Stunden nach Gabe von Rasburicase konnte der Harnsäurespiegel um 86 % gesenkt werden (versus 12,1 % mit Allopurinol). 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. In nahezu 100 % der Fälle wurde eine effektive Harnsäuresenkung erzielt und im Vergleich mit historischen Daten konnte die Rate an dialysepflichtigen renalen Komplikationen signifikant reduziert werden [8]. Die französische GELA-Studiengruppe konnte bei 100 Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen ein Ansprechen von 100 % dokumentieren ohne Nebenwirkungen [5]. 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 %), Diarrhö (0,9 %), Kopfschmerzen (0,9 %) und allergische Reaktionen (0,6 %). Bei Patienten mit einem Glukose-6-

Phosphat-Dehydrogenase-Mangel sollte Rasburicase wegen der Gefahr der Induktion einer Hämolyse und Methämoglobinämie vermieden werden.

Rasburicase wird in einer Dosierung von 0,2 mg/kg pro Tag als 30-Minuten-Kurzinfusion appliziert. Die empfohlene Behandlungsdauer wird mit fünf bis sieben Tagen angegeben. Allerdings mehren sich Daten, dass auch kürzere Behandlungen über ein bis drei Tage effektiv sein können. In den oben zitierten Studien waren im Mittel drei Tage Therapie erforderlich. Im Einzelfall sollte die Behandlungsdauer anhand einer adäquaten Überwachung der Harnsäurespiegel und der klinischen Beurteilung festgelegt werden.

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 [11]. Die gleichen Ergebnisse hat die Mannheimer Studiengruppe anhand von 26 Patienten mit hämatologischen Neoplasien publiziert [7]. 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.

## 010.5 Guidelines zur Prophylaxe und Therapie des Tumorlyse-Syndroms und der Hyperurikämie

### A. Prophylaxe

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](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de)).

1. Alle Patienten, die ein Risiko für die Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms haben, sollten ein adäquates Monitoring und eine Hydrierung erhalten. Eine generelle Alkalisierung wird nicht empfohlen.  
Evidenzlevel IV, Empfehlung Grad D
2. Die Patienten sollten bezüglich der Entwicklung eines Tumorlyse-Syndroms anhand der oben genannten Risikofaktoren eingestuft werden.
3. Patienten mit geringem oder moderatem Risiko erhalten die Basismaßnahmen und Allopurinol.  
Evidenzlevel III, Empfehlung Grad B
4. Patienten mit hohem Tumorlyse-Risiko erhalten die Basismaßnahmen und Rasburicase.  
Evidenzlevel II, Empfehlung Grad B

5. Patienten mit geringem oder moderatem Risiko und einer Hyperurikämie sowie Kontraindikationen bezüglich Allopurinol erhalten die Basismaßnahmen und Rasburicase.  
Evidenzlevel IV, Empfehlung Grad B

### B. Therapie des manifesten Tumorlyse-Syndroms

1. Alle Patienten erhalten die Basismaßnahmen.  
Evidenzlevel IV, Empfehlung Grad B
2. Die Therapie der Wahl ist Rasburicase, insbesondere bei Patienten mit Hyperurikämie.  
Evidenzlevel II, Empfehlung Grad A
3. Allopurinol kann allenfalls bei Patienten mit normaler Harnsäure in Erwägung gezogen werden.
4. Die Dosis von Rasburicase sollte 0,2 mg/kg pro Tag betragen und die Therapiedauer variabel, in Abhängigkeit von klinischem Bild und Harnsäurespiegel, bis sieben Tage umfassen.  
Evidenzlevel II, Empfehlung Grad B
5. Weitere Studien sollten die Dosis und die Therapiedauer untersuchen sowie Kriterien für das vorzeitige Beenden der Therapie finden.

### Literatur:

1. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M et al (2003) 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*, 44(1): 77–83
2. Cairo MS (2002) Prevention and treatment of hyperuricaemia in haematological malignancies. *Clinical Lymphoma* 3: Suppl 1: S26–S31
3. Cairo MS, Bishop M (2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127(1): 3–11
4. Cairo MS, Kahan JP, Cornelis M, Coiffier B (2006) The utilization of the RAND appropriateness method (RAM) and international expert opinion in the development of risk stra-

- tification and decision model for prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome (TLS). Blood (ASH Annual meeting abstracts) 108: 3316
5. Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al (2003) 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 21: 4402–4406
  6. Goldmann SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al (2001) A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumor lysis. Blood 97: 2998–3003
  7. Hummel M, Buchheidt D, Ulm S et al (2005) Successful treatment of tumor lysis syndrome (TLS) with low doses of rasburicase in patients with impaired renal function (IRF). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106: Abs. 3332
  8. Jeha S, Kantarjian H, Shen V et al (2005) 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. Leukemia 19: 34–38
  9. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM et al (2001) Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. J Clin Oncol 19(3): 697–704
  10. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S et al (2000) Allopurinol: Intravenous use for prevention and treatment of hyperuricaemia. J Clin Oncol 18: 1758–1763
  11. Trifilio S, Gordon L, Singhal S et al (2006) Reduced-dose rasburicase (recombinant urate oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. Bone Marrow Transplant 37: 997–1001

### Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO).

**Autoren:** A. Jakob

**Leitlinienkoordinator:** Petra Feyer, Berlin

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DDG, DEGRO, DGHO, DGCh, DGGG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGU, DGVC, DGVS, GPOH
- ADO, AGO, AIO, AOP, ARO, ASORS, CAO, KOK, NOA, PSO