plusprint

LITERATURSTUDIUM
MIT DEM
DIGITALEN PLUS
AUGMENTED REALITY

X
CME-Punkte

U.E.M.S.

Fortbildung-ID

Tumorlysesyndrom
Diagnose, Therapie und Fallbeispiele

So schauen Sie die Filme an

1. plusApp installieren
2. plusApp öffnen und QR-Code scannen
3. Handy oder Tablet über die Bilder mit dem + halten

vielgesundheit.at
Der digitale Gesundheitscampus

Lernziele

- Identifikation von Patienten mit (hämatologischen) Neoplasien, welche ein hohes TLS Risiko haben
- Rechtzeitiges Erkennen des laborchemischen TLS
- Medikamentöse und nicht-medikamentöse Prophylaxe des TLS in Risikopatienten
- Medikamentöse und invasive Therapie des laborchemischen und klinischen TLS

Experten

Assoz.-Prof.in Priv. Doz.in Dr.in Karoline Gleixner

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Thamer Sliwa

Med. Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hanusch Krankenhaus Wien

Lecture Board

- Doz. Dr. Gudrun Kreye
- Prof. Dr. Wolfgang Sperr

Fortbildungsanbieter

XXX

XXX

Gültig bis XX/XX/XX

mit freundlicher Unterstützung von

SANOFI GENZYME

Definition & Diagnose

Tumorlysesyndrom: Definition

Assoz.-Prof.in Priv. Doz.in Dr.in Karoline Gleixner: Das Tumorlysesyndrom ist eine potentiell tödlich verlaufende Komplikation, die im Rahmen einer zytoreduktiven Therapie auftreten kann. Es wird vor allem bei hämatoonkologischen Erkrankungen, seltener auch bei soliden Tumoren beobachtet, und bedarf aufgrund des akuten Auftretens und der drohenden schwerwiegenden Organschäden einer raschen Therapie.

Die laborchemischen Charakteristika sind die Hyperurikämie, eine erhöhte LDH, eine Auslenkung der Nierenretentionsparameter sowie Elektrolyverschiebungen im Sinne einer Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hypokalzämie.

Ein Tumorlysesyndrom resultiert daraus, dass Zellen bei verabreichter Chemotherapie oder anderen zytoreduktiven Therapien rasch zerfallen können. Dies ist natürlich der gewünschte Effekt der Therapie – allerdings werden dann Zellbestandteile und Inhaltsstoffe aus dem Inneren der Tumorzellen in großer Menge in die Blutbahn freigesetzt. Dadurch gelangen überschießend Kalium, Phosphat und Purine ins Blut. Die Purine werden in weiterer Folge zu Harnsäure abgebaut. Diese kann in der Niere in Form von Kristallen ausfallen und eine Nephropathie hervorrufen. Im schlimmsten Fall kann es zum Vollbild des akuten Nierenversagens mit Anstieg von Kreatinin, Kalium und Flüssigkeitsretention kommen. Unbehandelt kann das TLS tödlich verlaufen.

Häufigkeit und Erkennen eines Tumorlysesyndroms

Dr.in Gleixner: Das Tumorlysesyndrom tritt bei Therapie hämatoonkologischer Erkrankungen in fünf bis 20 Prozent aller Fälle auf. Sowohl Laborwerte als auch klinische Symptome werden zur Diagnose herangezogen. Das laborchemische Tumorlysesyndrom tritt viermal häufiger auf als das klinische Tumorlysesyndrom. Letzteres geht bereits mit klinischen Symptomen einher und kommt bei Leukämien in circa fünf Prozent aller Fälle vor.

Die Symptome des Tumorlysesyndroms sind anfänglich unspezifisch. Nicht alle Patienten entwickeln frühzeitig Symptome. Daher ist es notwendig, bei Risikopatienten die relevanten Laborwerte sorgsam und regelmäßig zu kontrollieren.

Laborchemisch erkennt man ein Tumorlysesyndrom zunächst am Anstieg der Harnsäure. Bei weiterem Voranschreiten kommt es auch zum Anstieg des Kreatinins und zu einer Elektrolytverschiebung im Sinne einer Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie.

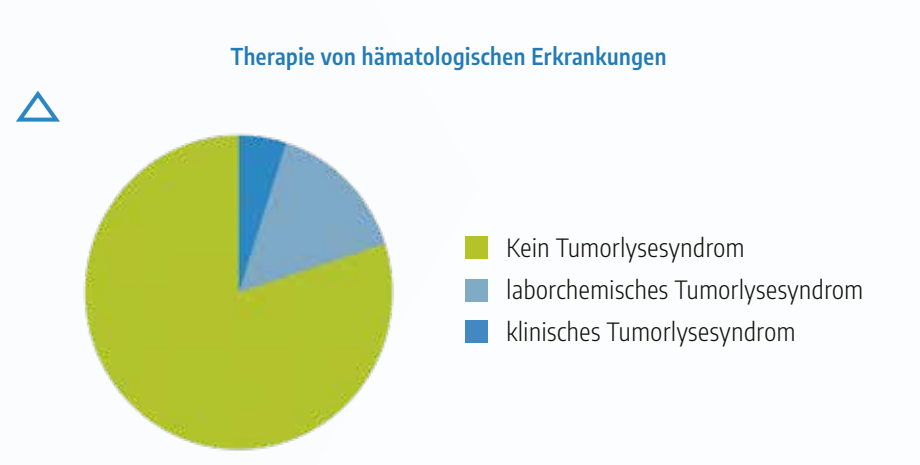
Entwickelt sich das laborchemische Tumorlysesyndrom zum klinischen Tumorlysesyndrom, ist mit Übelkeit, Erbrechen, Flüssigkeitseinlagerungen, Gewichtszunahme, Beinödeme, Verschlechterung einer vorbestehenden Atemnot und im schlimmsten Fall Herzrhythmusstörungen, die zum Tod führen können, zu rechnen.

TLS-Entstehung:

- Zerfall von Tumorzellen (Therapie-Ansprechen)
- Freisetzung von Kalium, Phosphat und Purinen
- Kristallbildung in der Niere
- Nephropathie

TLS-Folgen:

- Erbrechen
- Gewichtszunahme
- Anurie
- Dyspnoe
- Akutes Nierenversagen
- Herzrythmusstörungen (potentiell tödlich)



Welche Erkrankungen bzw. welche Tumore begünstigen die Entstehung eines Tumorlysesyndroms?

Insbesondere rasch proliferierende hämatologische Tumore stellen einen Risikofaktor für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms dar. Dazu zählen hoch- und höchst aggressive Lymphome wie das Burkitt-Lymphom, aber auch lymphatische und myeloische Leukämien, sofern diese mit einer hohen Zellzahl einhergehen.

In selteneren Fällen kann es jedoch bei allen Subtypen von Lymphomen und Leukämien und noch seltener auch bei soliden Tumoren zu einem Tumorlysesyndrom kommen. Auch die Höhe der „Tumorlast", also die Anzahl und Größe pathologischer Lymphknoten oder die Anzahl der peripheren Blasten spielt bei der Evaluierung des Risikos eine Rolle. Schließlich gibt es auch Therapien, welche ein höheres Risiko für TLS bergen als andere.

Faktoren für die Auswahl der richtigen TLS-Therapie

Von welchen Faktoren hängt es ab, welche Therapie für die Behandlung des Tumorlysesyndroms zum Einsatz kommt?

OA Dr. Thamer Sliwa: Um die geeignete Auswahl einer Vorbeugung bzw. einer Therapie des Tumorlysesyndroms zu treffen, müssen sowohl krankheitsspezifische als auch patientenspezifische Faktoren berücksichtigt werden. Besondere Risikofaktoren resultieren einerseits aus der Biologie des Tumors, andererseits aber auch aus der Art der Behandlung sowie den Begleiterkrankungen. Als Faustregel gilt: Je aggressiver die Erkrankung und je wirksamer die Therapie, umso höher ist das Risiko. Insbesondere eine hohe Tumorzellmasse und eine hoch wirksame Therapie die zu einem raschen Tumorzellzerfall führt, begünstigen das Auftreten eines Tumorlysesyndroms.

Risikofaktoren:

KRANKHEITSSPEZIFISCH

- Art der Erkrankung
- hohe Tumormasse
- Tumorzerfall

PATIENTENSPEZIFISCH

- Komorbidität
- Alter
- Kardiale Vorerkrankungen

Bei den patientenspezifischen Faktoren ist vor allem auf allfällige Komorbiditäten zu achten, da Begleiterkrankungen ebenfalls einen hohen Einfluss auf das Auftreten eines Tumorlysesyndroms haben können. Vor allem Erkrankungen mit renaler Beteiligung, Dehydration, kardiale Vorerkrankungen und Herzinsuffizienz, Infektionen sowie metabolische Störungen sind von Relevanz. Ebenso gilt auch das Alter eines Patien-

Klassifikation: Cairo-Bishop-Definition

KRITERIEN	LABORTUMORLYSESYNDROM (LTLS)	KRITERIEN	Klinisches Tumorlysesyndrom (CTLS)
Harnsäure	Steigerung > 25 % vom Baseline-Wert (falls verfügbar) ■ Werte ≥ 476 µmol/L (8 mg/dL)	**Kreatinin**	≥ 1.5 x ULN (Alter > 12 Jahre oder Wert für Alter angepasst)
Kalium	Steigerung > 25 % vom Baseline-Wert (falls verfügbar) ■ Werte ≥ 6,0 mmol/L (6 mEq/dL)	**Kardiale Arrhythmien**	
Phosphor	Steigerung > 25 % vom Baseline-Wert (falls verfügbar) ■ Werte ≥ 1,45 mmol/L (4,5 mg/dL) bei Erwachsenen ■ Werte ≥ 2,1 mmol/L (6,5 mg/dL) bei Kindern	**Plötzlicher Tod**	
Kalzium	Verringerung > 25 % vom Baseline-Wert (falls verfügbar) ■ Werte ≤ 1,75 mmol/L (7 mq/dL)	**Konvulsive Krise**	

Definition von labor-Tumorlysesyndrom und dem klinischen Tumorlysesyndrom nach Cairo und Bishop, 2004 (modifiziert nach Howard SC, Jones DP, 2011. und Cairo MS. Bishop M. 2004)

ten über 60 Jahre als Risikofaktor. Mögliche Risikofaktoren müssen daher schon im Vorfeld bewertet werden und zur passenden Therapieentscheidung führen.

Risikoerkrankungen:

- Hoch und höchst-maligne Lymphome
- Lymphatische und myeloische Leukämien (Risikofaktor: hohe Zellzahl)
- Seltener: solide Tumore

Behandlung des Tumorlysesyndroms

Welche Rolle spielt die Tumorzellmasse bei der Behandlung des Tumorlysesyndroms?

OA Dr. Sliwa: Besonders Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel einer akuten lymphatischen Leukämie oder einer akuten myeloischen Leukämie weisen häufig sehr hohe Tumorzellmassen auf. Aber auch bei den chronischen Formen wie der CLL und CML findet sich mitunter durch die hohe Anzahl an bösartig veränderten Leukozyten, erkennbar unter anderem an hohen LDH-Werten, eine hohe Tumorlast. Aufgrund des dadurch deutlich erhöhten Risikos für das Auftreten eines Tumorlysesyndroms sollte bei diesen Patienten von Beginn an ein aggressives Management eingeleitet werden. Entsprechende Maßnahmen wie eine ausreichende (Re-)Hydration, eine Anti-Harnsäure-Therapie sowie ein Elektrolytausgleich können verhindern, dass es zu einem Tumorlysesyndrom kommt.

Obwohl bei Patienten mit niedrigerer Tumormasse die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Tumorlysesyndroms geringer ist, sollten auch diese Patienten hydriert werden und zumindest mit Alloprinol zur Harnsäureprophylaxe behandelt werden. Erst wenn sich bei Niedrigrisikopatienten ein laborchemisches Tumorlysesyndrom zeigt, muss die Therapie verstärkt werden.

Medikamente zur TLS-Behandlung

Es gibt verschiedene Varianten gegen das Tumorlysesyndrom vorzugehen und die Harnsäure zu senken. Wie erfolgt die Verabreichung der Medikamente?

Dr.in Gleixner: Zur Verfügung stehen verschiedene Wirkstoffe. Zunächst können orale Arzneimittel aus der Klasse der Urikostatika eingesetzt werden. Allopurinol, welches unter verschiedenen Handelsnamen im Umlauf ist, ist das verbreitetste Medikament. Dieses wird üblicherweise in Dosierungen zwischen 100 mg oder 300 mg täglich verabreicht.

Cave!

Als Urikostatikum kann **Allopurinol** lediglich **die Entstehung von Harnsäure verhindern, nicht jedoch die teilweise schon exzessiv vorhandene Harnsäure eliminieren.**

Hierfür ist der Einsatz von Rasburicase indiziert.

Medikamente:

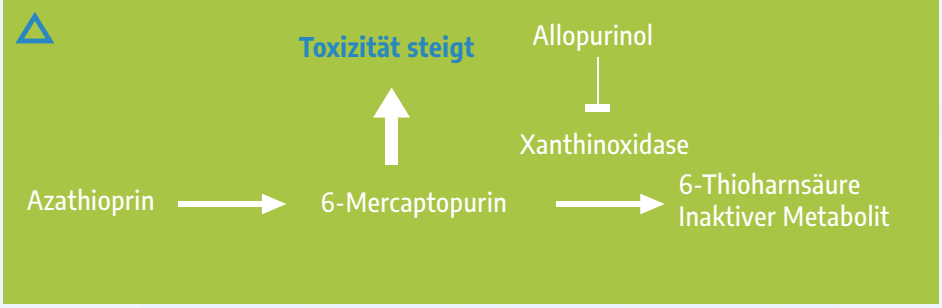
- **Allopurinol:**
  orale Verabreichung
  100mg - 300mg täglich
- **Rasburicase:**
  intravenöse Verabreichung
  0,2 mg/kg Körpergewicht pro Tag

Rasburicase ist eine intravenöse Therapie, welche genau das leistet, was Allopurinol nicht vermag, nämlich die Harnsäure zu spalten und abzubauen. Laut der Fachinformation ist eine Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht täglich vorgesehen. Allerdings liegen für unterschiedliche Patientenkohorten Publikationen vor, welche zeigen, dass mit einer „Flatdose“ von 3 bis 4,5 mg täglich, die bei Bedarf wiederholt vereibreicht werden kann, das Tumorlysesyndroms gut therapiert werden kann. Wir verwenden gerne die Flatdose, da sie leicht handhabbar ist und wir damit in den allermeisten Fällen ein promptes Absinken der Harnsäure beobachten.

Bei der Auswahl des passenenden Medikaments zur Therapie des TLS müssen auch **potentielle Wechselwirkungen** beachtet werden. Allopurinol kann teilweise schwerwiegende klinische Interaktionen mit bestimmten anderen Arzneimitteln hervorrufen. Darunter fallen einige Substanzen wie Bendamustin und Mercaptopurin, welche zur Therapie hämatologischer Systemerkrankungen notwendig sind: Mit diesen Substanzen darf Allopurinol keinesfalls kombiniert werden, da es zu schweren Nebenwirkungen, unter anderem zur toxischen epidermalen Nekrolyse kommen kann.

Zusätzlich kann Allopurinol eine bereits vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung aggravieren. Rasburicase ist hingegen in der Regel gut verträglich. Wie die Fachinformation der europäischen Arzneimittelagentur EMA bescheinigt, sind im Falle von Rasburicase keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

Toxizität von Mercaptopurin



Welche Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von Rasburicase zur Behandlung des Tumorlysesyndroms?

OA Dr. Sliwa: : In mehreren pivotalen und daher zulassungsrelevanten Phase III Studien, bei denen sowohl Kinder, Jugendliche, als auch Erwachsene eingeschlossen waren, wurde Rasburicase jeweils mit dem Standard, mit Allopurinol, verglichen. Diese Studien kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass Patienten mit Rasburicase eine signifikant bessere und raschere Reduktion der Harnsäure erreichten, als Patienten im Vergleichsarm mit Allopurinol. Auch eine gepoolte Analyse von retrospektiven und prospektiven Studien und Daten konnte zeigen, dass Rasburicase die Harnsäure signifikant besser reduziert und auch in der Verabreichung sehr sicher ist.

Prophylaxe des Tumorlysesyndroms

Inwieweit wirkt sich die Tumorlysebehandlung auf die Weiterbehandlung des Tumors aus?

Dr.in Gleixner: Von entscheidender Bedeutung ist, dass ein Tumorlysesyndrom zum frühestmöglichen Zeitpunkt erkannt und therapeutisch in Angriff genommen wird. Denn nur, wenn frühzeitig therapiert wird und es somit erst gar nicht vom laborchemischen Tumorlysesyndrom zum Vollbild des klinischen Tumorlysesyndrom kommt, besteht die Chance, dass die zytoreduktive Therapie der Grunderkrankung weitergeführt werden kann und nicht unterbrochen werden muss.

Kommt es jedoch zu erhöhten Nierenretentionsparametern, zu Elektrolytentgleisungen oder gar zur Hämodialyse, muss die Therapie des Patienten vorübergehend pausiert werden. Diese Unterbrechung ist in Hinblick auf die Tumortherapie natürlich unerwünscht, aber relevant für das unmittelbare Überleben des Patienten.

Gerade bei hämatologischen Erkrankungen kann der daraus resultierende Zeitverlust für die Leukämie- bzw. Lymphombehandlung zu weiteren Komplikationen führen. Wichtig ist daher, **ein drohendes oder beginnendes Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und gegenzusteuern.**

Pause der zytoreduktiven Therapie:

- akutes Nierenversagen
- Elektrolytentgleisungen
- Dialysepflichtigkeit

Empfehlungen für die Prophylaxe und Therapie des Tumorlysesyndroms

	Niedrig - Risiko	Intermediäres Risiko	Hoch - Risiko
Diagnostische Maßnahmen	Keine spezifischen Maßnahmen	Tägliches Monitoring der abnormalen Laborwerte bis 7 Tage nach Beginn der Krebstherapie	Mindestens zweimal tägliches Monitoring der abnormalen Laborwerte vor bis 7 Tage nach Beginn der Krebstherapie
Präventive Maßnahmen	Moderate Hydratation empfohlen	Starke Hydratation Urinausscheidung auf > 100 mL pro Stunde halten Therapiebeginn mit Allopurinol oder Febuxostat mind. 24 Stunden vor Beginn der Krebstherapie. Fortsetzung bis zur Normalisierung der Harnsäurewerte und es keine Anzeichen mehr für hohe Tumorlast gibt	Starke Hydratation Urinausscheidung auf > 100 mL pro Stunde halten Einzeldosis Rasburicase 6 mg. Wiederholung im Bedarfsfall. Bei Kontraindikation, Therapie mit Febuxostat.
Therapie des etablierten Tumorlysesyndroms	Aufnahme auf Intensivstation mit kontinuierlicher Herzüberwachung und Monitoring der abnormalen Laborwerte alle 4-6 Stunden Frühzeitige nephrologische Abklärung, um die Indikation einer Nierenersatztherapie einzuschätzen Beheben von Elektrolytstörungen Starke Hydrierung, Urinausscheidung auf > 100 mL pro Stunde halten Einzeldosis Rasburicase 6 mg. Wiederholung im Bedarfsfall. Bei Kontraindikation, Therapie mit Febuxostat.		

Quelle: Modifiziert nach Alakel N et al. OncoTargets and Therapy. 2017: 10 597-605

BESONDERE RISIKOFAKTOREN DURCH ZIELGERICHTETE TUMORWIRKSTOFFE

Die Rolle einer wirksamen Prophylaxe des Tumorlysesyndroms nimmt auch durch die zunehmende Bedeutung und steigende Anwendung von neuen, hochpotenten, invasiven, zielgerichteten Tumormedikamenten kontinuierlich zu. Die neuen zielgerichteten Tumortherapien sind einerseits sehr effektiv, können aber durch ihre hohe Effektivität und den einhergehenden hohen Tumorzellzerfall teilweise zu einer erhöhten Rate des Tumorlysesyndrom führen.

Fallberichte und Daten aus kleineren Studien legen diesen Zusammenhang unter anderem für Wirkstoffe aus den Klassen der Tyrosinkinaseinhibitoren, der Proteasominibitoren, der Immunmodulatoren sowie diversen monoklonalen Antikörpern nahe. Aber auch schon länger bekannte Risikokonstellationen, wie z.B. ein CLL-Patient, der mit anti-Bcl-2 behandelt wird, ein NHL-, CLL- oder MM-Patient, der mit Bendamustin behandelt wird und daher für Allopurinol ungeeignet ist, oder ein AML-Patient, der bereits eine Kardiotoxizität zeigt und für eine Allopurinoltherapie mit gleichzeitiger Hydration nicht in Frage kommt, gilt es zu berücksichtigen.

Daher wird dringend eine Risikoeinschätzung empfohlen, um drohende Gefahren im Vorfeld weitestgehend auszuschalten und Risiken soweit als möglich zu bannen. Bei Hochrisikopatienten sollte die laut Zulassung indizierte Rasburicase-Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht pro Tag der oben beschriebenen "Flatdose" vorgezogen werden.

ERKRANKUNGEN	WIRKSTOFF	TARGET	INZIDENZ VON TLS	PROPHYLAXE
AML	Gemtuzumab-Ozogamycin	CD33	in Kombi mit CHT gelgentlich	-
AML (FLT3 ITD)	Midostaurin	FLT-3	nicht erwähnt; in Kombi mit CHT Hyperurikämie häufig	bei Bedarf mit Allopurinol
AML	Venetoclax	BCL2	*in Studien selten*	-
B-ALL	Innotuzumab-Ozogamycin	CD22	häufig (2%)	harnsäuresenkende Arzneimittel empfohlen
CLL	Venetoclax	BCL2	häufig (13%)	harnsäuresenkende Arzneimittel empfohlen
CLL, FL	Obinutuzumab	CD20	häufig (1/100-1/10)	Allopurinol/Rasburicase empfohlen
Multiples Myelom	Daratumumab	CD38	nicht erwähnt	nicht erwähnt
Multiples Myelom	Pomalidomid	-	gelegentlich (1/1000-1/100)	harnsäuresenkende Arzneimittel empfohlen
Multiples Myelom	Carfilzomib	Proteasom	gelegentlich (1/1000-1/100)	harnsäuresenkende Arzneimittel empfohlen

Tumorlysesyndrom und Prophylaxe bei neuen Therapien

Patientenfall Dr.in Gleixner

Assoz.-Prof.in Priv. Doz.in Dr.in Karoline Gleixner Karoline Gleixner stellt den Fall eines 61-jährigen Patienten vor. Dieser wurde nach der Diagnose eines T-lymphoblastischen Lymphoms mit Chemotherapie nach dem GMALL Protokoll behandelt. Im Laufe der Therapie entwickelte der Patient ein Tumorlysesyndrom. Dr.in Gleixner zeigt anhand dieses Falles auf, wie wichtig es ist, die Warnhinweise eines Tumorlysesyndroms zu beachten.

Ausgangssituation

Bei dem Patienten handelt es sich um einen ca. 60 jährigen Arbeiter mit großer Familie. Er berichtete über einige Vorerkrankungen unter anderem waren eine koronare Herzkrankheit und eine gut eingestellte arterielle Hypertonie bekannt. Im Wesentlichen war sein Allgemeinzustand dem Alter entsprechend bisher gut gewesen. Dies hatte sich allerdings einige Wochen später, bevor er zu Dr.in Gleixner auf die Hämatologische Station am Wiener AKH kam, geändert.

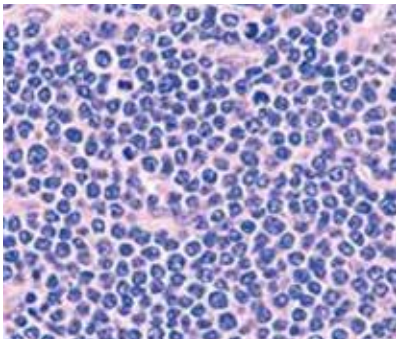
Da der Patient über zunehmende Dyspnoe klagte, war eine internistische Abklärung durchgeführt worden. Diese hatte eine große mediastinale Raumforderung zu Tage gefördert, woraufhin der Patient an die Hämatologie im AKH überstellt und dort biopsiert wurde.

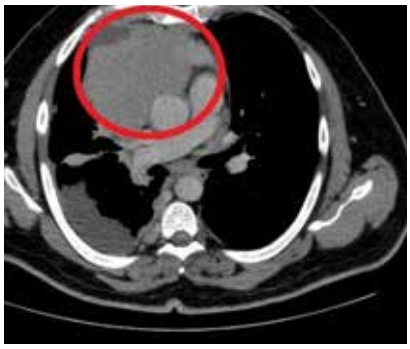
Histologisch wurde die Diagnose eines T-lymphoblastischen Lymphoms ge-

PATIENT MIT T-LYMPHOBLASTISCHEM LYMPHOM

Auszug aus einem Protokoll: Histologisch untersucht wurden mehrere Gewebsstanzen, diese diffus durchsetzt durch ein klein- bis mittelgroßzelliges Infiltrat aus Blasten mit hyperchromatischen Kernen mit fein- bis grobnetziger Chromatinstruktur. Die Blasten dicht gedrängt, die Kernkonturen etwas unregelmäßig, teils mit Kerben, zweifelsfreies nukleäres Molding fehlt. Es zeigen sich multiple Apoptosefiguren sowie auch zahlreiche teils atypische Mitosen. Im Hintergrund spärlich lockeres Bindegewebe. Teils zeigen sich Erythrozytenextravasate. Ein Sternhimmelbild fehlt.

Immunhistochemie: In der indirekten Immunhistochemie auf dem Paraffinmaterial sind die Blasten kräftig diffus positiv in der Reaktion gegen CD1a, CD3, TdT, CD7, negativ verlaufen die Reaktionen gegen CD20, CD79a, CD56, Zyklin-D1, CD10, CD34, CD123, CD117, Myeloperoxidase, PAX-5, der Proliferationsindex geschätzt anhand einer Antikörperrfärbung gegen Ki-67 beträgt über 90%.





Vorderes Mediastinum: Stanzbiopsien mit vollständiger Durchsetzung durch ein T-lymphoblastisches Lymphom, immunhistochemisch kortikaler Phänotyp.

Klinische Chemie			
Natrium	145 mmol/l	Alkalische Phosphatase	73 U/l
Kalium	4.41 mmol/l	ASAT (GOT)	29 U/l
Chlorid	105 mmol/l	ALAT (GPT)	39 U/l
Magnesium	0.89 mmol/l	Gamma - GT	37 U/l
		LDH	310 U/l
Kreatinin	1.26 mg/dl	GFR (MDRD-IDMS)	56.18 ml/min/1,73m²
Harnstoff - N	25.4 mg/dl		
Harnsäure	5.6 mg/dl		
Gesamt Bilirubin	0.57 mg/dl		

Blutbild		
Erythrozyten	5.7	T/l
Hämoglobin	15.3	g/dl
Hämatokrit	45.7	%
Mittleres Zellvolumen (MCV)	80.3	fl
Mittleres Zellhämoglobin (MCH)	26.9	pg
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration (MCHC)	33.5	g/dl
Erythrozyten Verteilungsbreite	13.0	%
Thrombozyten	302	G/l
Mittleres Thrombozytenvolumen	11.7	fl
Leukozyten	8.36	G/l

Klinische Chemie und Blutbild bei Start der Chemotherapie. Kreatinin leicht erhöht, Harnsäure im Normbereich, LDH erhöht.

stellt. Dieses ähndelt einer akuten lymphatischen Leukämie, ist jedoch lokalisiert – in diesem Fall im Mediastinum – gelegen. Das T-LBL ist durch ein rasches Wachstum und eine hohe Chemosensitivität gekennzeichnet.

Chemotherapie

Dr.in Gleixner und ihr Team sahen für den Patienten eine Chemotherapie nach dem GMALL Protokoll vor, welche zunächst mit einer relativ milden Vorphase aus Cyclophosphamid und Cortison beginnt. Diese Vorphase wird zunächst verabreicht, um eine überschießende Tumorlyse, den schlagartigen Zerfall von Zellen in großer Masse, zu verhindern. Der Patient wurde über die Chemotherapie aufgeklärt und erteilte sein Einverständnis. Die Laborparameter sprachen im Wesentlichen nicht gegen eine Chemotherapie. Retrospektiv betrachtet fiel allerdings auf, dass der Kreatininwert grenzwertig und die LDH leicht erhöht war.

Entwicklung eines Tumorlysesyndroms

Am dritten Tag der Chemotherapie entwickelte der Patient moderate Symptome: Die Dyspnoe wurde stärker. Zudem kam es zu einer Gewichtszunahme, unter anderem durch ödematöse Flüssigkeitseinlagerung in den Beinen.
Das Labor zeigte an diesem Tag das Vollbild eines Tumorlysesyndroms: der Kaliumwert war kritisch erhöht, ebenso das Kreatinin, die Harnsäure und der Harnstoff.

Behandlung des Tumorlysesyndroms

Der Patient musste in weiterer Folge umgehend einer Hämodialyse unterzogen werden. Zudem erhielt er täglich 3 mg Rasburicase über mehrere Tage, wodurch es schließlich zu einem Rückgang der Harnsäure, zu einer Normalisierung des Kreatinins und des Elektrolythaushalts kam.

Die Chemotherapie musste zwischenzeitlich pausiert werden, konnte aber unter engmaschiger Kontrolle im Anschluss wieder aufgenommen werden. Erfreulicherweise zeigte sich in der folgenden Bildgebung ein promptes Ansprechen.
Nach der Induktionstherapie konnte eine komplette Remission erzielt werden.

Das Tumorlysesyndrom - eine ständige Herausforderung

Dr.in Gleixner betont abschließend die Wichtigkeit der Beachtung eines möglichen Tumorlysesyndroms:

„Mir ist dieser Fall in Erinnerung geblieben, da wir um ein Haar einen Patienten, der grundsätzlich eine heilbare Erkrankung hatte und auf die Therapie gut angesprochen hat, verloren hätten."

Klinische Chemie			
Natrium	13.8 mmol/l	Gesamt Bilirubin	0.26 mg/dl
Kalium	8.19 mmol/l	Eiweiß, gesamt	65.7 g/l
Chlorid	92 mmol/l	Albumin	34.0 g/l
Kalzium	1.67 mmol/l		
Magnesium	1.35 mmol/l	Cholinesterase	4.28 kU/l
		Alkalische Phosphatase	73 U/l
Kreatinin	10.72 mg/dl	ASAT (GOT)	23 U/l
Harnstoff - N	147.5 mg/dl	ALAT (GPT)	41 U/l
Harnsäure	34.0 mg/dl		

Vollbild eines Tumorlysesyndroms: Kalium, Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff drastisch erhöht.

Patientenfall **Dr. Sliwa**

OA Dr. Thamer Sliwa Sliwa präsentiert den Fall einer 62-jährigen Patientin. Diese wurde aufgrund einer chronisch lymphatischen Leukämie mit Venetoclax therapiert. Dr. Sliwa erläutert, welche prophylaktischen Maßnahmen gegen die Entstehung eines Tumorlysesyndroms getroffen wurden. Außerdem stellt er dar, wie vorgegangen wurde, als sich dann dennoch ein Tumorlysesyndrom entwickelte.

Ausgangssituation

Es handelt sich um eine 62-jährige Patientin, die im Jänner 2018 mit der Diagnose einer chronisch lymphatischen Leukämie zu OA Dr. Thamer Sliwa ins Hanuschkrankenhaus kam.

Die Patientin hatte eine massiv erhöhte Leukozytenzahl von 218.000/µl. Sie war anämisch und ihr Hämoglobin lag bei 9,2 g/dl, zudem zeigte sie eine milde Thrombopenie. Zudem hatte sie eine massive Lymphadenopathie mit einem mediastinalen Lymphknotenpaket von über 7 cm Durchmesser. Die Patientin wies darüber hinaus Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, COPD II und eine arterielle Hypertonie auf. Das Vorhofflimmern wurde mit einer NOAK-Therapie behandelt.

Chemotherapie

In der molekulargenetischen Untersuchung zeigte sich eine 17pDeletion. Dr. Sliwa und sein Team starteten eine Therapie mit Venetoclax. Diese Therapie kann häufig ein Tumorlysesyndrom begünstigen, worauf in der Fachinformation hingewiesen wird. Bei der oralen Therapie mit Venetoclax wurde die Dosis über mehrere Wochen vorsichtig erhöht.

Vor der Therapie zeigten die Laborwerte der Patientin keine Elektrolytverschiebung, die Werte waren unauffällig und stellten eine gute Vorraussetzung für den Start der Chemotherapie dar.

Prophylaktisch wurde die Patientin, neben der initial niedrigen Dosierung, von Beginn der Therapie an mit zwei Liter Flüssigkeit am Tag hydriert - zusätzlich wurde Allopurinol verabreicht und ein strenges Monitoring der Elektrolyte veranlasst.

Entstehung eines Tumorlysesyndroms

Kurz darauf kam es bei der Patientin zu einer Steigerung der Kreatininwerte von 1,0 auf 2,1 mg/dl. Die Harnsäure stieg, trotz Rehydrationstherapie und Allopurinol, von 7,2 auf 14 mg/dl. Die Patientin klagte über Übelkeit und litt unter einer Hyperkaliämie mit Tachykardie. Dazu kam ein Vorhofflimmern, aus dem sich ein tachykardes Vorhofflimmern entwickelte.

Maßnahmen gegen das TLS

Dr. Sliwa und sein Team intervenierten rasch und nahmen eine Rhythmuskontrolle vor. Die Patientin erhielt Glukose mit Insulin, um die Hyperkaliämie in den Griff zu bekommen.
Zusätzlich wurde Kalzium substituiert und Natriumbicarbonat verabreicht. Es erfolgte eine forcierte Rehydration und ein Monitoring des zentralvenösen Drucks, um eine Hyperhydration zu verhindern. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik und zu einer Normalisierung der Elektrolyt-und Kreatininwerte.

Die Chemotherapie musste kurz gestoppt werden, konnte jedoch mit einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden.

Zeitgleich erfolgte die Verabreichung von Rasburicase mit einer Dosis von 3 mg pro Tag. Dadurch konnte die Dosis der Venetoclax-Therapie gesteigert werden, ohne ein erneutes Auftreten eines Tumorlysesyndroms zu verursachen. Die Patientin sprach in Folge sehr gut auf die Therapie an: Die Lymphadenopathie verbesserte sich signifikant, es kam zu einer Normalisierung der Leukozytenzahl, die Nierenwerte sind stabil und die Elektrolyte sind normal.
Dr. Sliwa ist in Bezug auf die weitere Entwicklung der Patientin positiv gestimmt:

„Ziel ist es, durch die Venetoclax-Behandlung eine MRD Negativität zu erreichen. Die Patientin spricht auf die Therapie sehr gut an."

Weiterführende Literatur

1 Alakel N. et al., Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase, Onco Targets Ther. 2017 Feb 2;10:597-605.

2 Cairo MS. et al., Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus, Br J Haematol. 2010 May; 149(4):578-86.

3 Cairo MS. Bishop M. Tumour lysis syndrome new therapeutic strategies and classification. Br. J. Haematology 2004; 127(1):3-11.

4 Davidson MB. et al., Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome, Am J Med. 2004 Apr 15;116(8):546-54.

5 Dinnel J. et al., Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy, Core Evid. 2015 Jan;13(10):23-38.

6 Goldman SC. et al., A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis, Blood. 2001 May 15;97(10):2998-3003.

7 Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011, 364:1844-1854.

8 Jones GL. et al., Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):661-71.

9 Lopez-Olivo MA. et al., Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis, Am J Kidney Dis. 2013 Sep;62(3):481-92.

10 Pea F., Pharmacology of drugs for hyperuricemia. Mechanisms, kinetics and interactions, Contrib Nephrol. 2005;147:35-46.

11 Pession A. et al., Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase), Biologics. 2008 Mar;2(1):129-41.

12 Pui CH. et al., Recombinant Urate Oxidase for the Prophylaxis or Treatment of Hyperuricemia in Patients With Leukemia or Lymphoma, J Clin Oncol. 2001 Feb 1; 19(3): 697-704.

13 Rodriguez M. et al., Rasburicase in cancer-related hyperuricemia. Drugs Today (Barc). 2011 Aug; 47(8):591-603.

14 Tiu RV. et al., Tumor lysis syndrome. 2007 Jun; 33(4):397-407.

Testfragen

Frage 1

Für welchen der folgenden Patienten besteht das höchste TLS-Risiko? (1 Antwort richtig)

- ☐ 61a, männlich, 2. Rezidiv einer CLL. Ausgeprägte Lymphadenopathie, WBC: 197 G/l; LDH: 456 U/l. Therapie mit BCL-2 Inhibitor (Venetoclax) geplant
- ☐ 31a, männlich, neu diagnostizierte AML. Panzytopenie, CRP: 10 mg/dl, Kreatinin: 0.8 mg/dl; LDH 240 U/L. Therapie mit 3+7 geplant
- ☐ 81a, männlich, nicht-kleinzelliger Bronchuskarzinom im Stadium IV. Kreatinin: 1.8 mg/dl; keine spezifische Therapie geplant (palliatives Setting)
- ☐ 64a, weiblich, neu diagnostizierte CML in chronischer Phase; KHK und Hypertonie vorbekannt. WBC: 15 G/l; LDH 236 U/L; Kreatinin 0.9 mg/dl. CT Thorax und Abdomen bland. Therapieeinleitung mit Tyrosinkinase-Inhibitor (Imatinib) geplant
- ☐ 45a, weiblich, Pankreaskarzinom (St.p. Resektion im Gesunden). Kreatinin: 1.0 mg/dl, LDH 218 U/L. Adjuvante Chemotherapie geplant

Kapitel Definition & Diagnose

Frage 2

An welchen Laborwerte (im Verlauf bestimmt) kann ein TLS erkannt werden? (1 Antwort richtig)

- ☐ WBC, % Blasten (bzw. klonaler Zellen), LDH
- ☐ Harnsäure, Kreatinin, Kalium
- ☐ Pro-BNP, CK, Myoglobin
- ☐ Freies Hämoglobin, Hämatokrit, Haptoglobin
- ☐ Venöser pO2, Lactat, Phosphat

Kapitel Definition & Diagnose

Frage 3

Welche Aussage zum TLS trifft nicht zu? (1 Antwort richtig)

- ☐ Zu einem TLS kommt es in bis zu 20% aller Patienten mit Leukämien oder Lymphomen
- ☐ Das laborchemische TLS entsteht häufiger als das klinische TLS
- ☐ Die häufigsten zu Grunde liegenden Erkrankungen des TLS sind das nicht kleinzellige Brochus Karzinom, das Schilddrüsenkarzinom sowie ZNS-Lymphome.
- ☐ Die klinischen Symptome des TLS umfassen Übelkeit, Erbrechen, Ödeme und Dyspnoe
- ☐ Durch Hyperkaliämie im Rahmen des TLS kann es zu lebensbedrohlichen Arrhytmien kommen

Frage 4

Welche Aussage zum TLS trifft zu? (1 Antwort richtig)

- ☐ Die Therapie des TLS umfasst Bewässerung, ggf. Hämodialyse sowie Unterbrechung der Chemotherapie. Die Wirksamkeit anderer TLS-Therapien ist nicht erwiesen
- ☐ Beim klinischen TLS empfiehlt es sich, Allopurinol in der Maximaldosis von 3x 300 mg tgl. zu verordnen
- ☐ Auf ein laborchemisches TLS muss unter laufender Chemotherapie unter enger Überwachung des Patienten vorerst nicht reagiert werden
- ☐ Rasburicase i.v. eignet sich zur Therapie des laborchemischen sowie des klinischen TLS, ungeachtet der Nierenfunktion
- ☐ Aufgrund der Nephrotoxizität von Rasburicase ist Allopurinol bei laborchemischem TLS stets zu bevorzugen

Kapitel Definition & Diagnose

Frage 5

Welche dieser Maßnahmen/Medikamente gehört NICHT zur Prophylaxe eines TLS? (1 Antwort richtig)

- ☐ Rasburicase
- ☐ Allopurinol
- ☐ Hydrationstherapie
- ☐ Dialyse
- ☐ Harn-Alkalysierung

Kapitel Definition & Diagnose

Frage 6

Welche dieser Erkrankungen braucht am ehesten keine TLS-Prophylaxe? (1 Antwort richtig)

- ☐ Akute Lymphatische Leukämie
- ☐ Burkitt-Lymphom
- ☐ Akute myeloische Leukämie
- ☐ Essentielle Thrombozythämie
- ☐ Hodgkin Lymphom

Frage 7

Warum hatte der vorgestellte Patient ein hohes Risiko für die Entwicklung eines TLS? (1 Antwort richtig)

- ☐ Männliches Geschlecht
- ☐ Art des Malignoms (höchst aggressives Lymphom), große Tumormasse, erhöhte LDH
- ☐ Normales Blutbild zu Beginn der Therapie
- ☐ Art der verabreichten Therapie (Cyclophosphamid!)
- ☐ Vorbestehende Medikation (u.a. Simvastatin)

Frage 8

Beim vorgestellten Patienten bestand ein hohes Risiko für TLS. Was hätte daher anders/besser laufen können? (1 Antwort richtig)

- ☐ Von einer intensiven Chemotherapie hätte in Hinblick auf das drohende TLS vorerst Abstand genommen werden müssen
- ☐ Der Patient hätte vor Start der Therapie über 5 Tage 300 mg Allopurinol 1-1-1 zur Prophylaxe des TLS einnehmen sollen
- ☐ Eine Prophylaxe mit Flüssigkeitsgabe, tgl. Rasburicase i.v. sowie eine engmaschigere Kontrolle der Laborwertewäre indiziert gewesen
- ☐ Die Therapie hätte trotz TLS und Dialyse nicht unterbrochen werden dürfen
- ☐ Eine Prophylaxe mit Rasburicase i.v. wäre indiziert gewesen; aufgrund von Arzneimittelinteraktionen hätte die Dosis der Chemotherapie in weiterer Konsequenz auf ca. 50% reduziert werden müssen

Frage 9

Welcher der Faktoren spielte bei der Patientin eine untergeordnete Rolle im Hinblick auf das Risiko eines TLS? (1 Antwort richtig)

- ☐ Die Erkrankung (CLL)
- ☐ Die Leukozytenzahl (218.000)
- ☐ Die Anämie (9,2 Hb)
- ☐ Massive Lymphadenopathie
- ☐ Art der Therapie (Venetoclax)

Frage 10

Welche dieser Therapien ist mit einem niedrigeren Risiko eines TLS in der Behandlung der CLL assoziiert? (1 Antwort richtig)

- ☐ Chlorambucil
- ☐ Venetoclax
- ☐ Ibrutinib
- ☐ Rituximab
- ☐ Obinutuzumab

66 %

66% des Fragebogens müssen positiv absolviert werden.

Bitte geben Sie Ihre email-Adresse an, so kann Ihnen nach positiv absolvierter Fortbildung Ihre Teilnahmebestätigung zugeschickt werden. Im Falle eines nicht bestandenen Kurses werden Sie benachrichtigt.

.....

Vorname

.....

Nachname

☐☐☐☐☐ – ☐☐

ÖÄK-Nummer

.....

Geburtsdatum

.....

E-Mail

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per Post, Scan oder Fax an:

vielgesundheit.at
Neustift am Walde 91
1190 Wien

punkte@vielgesundheit.at

+43 (192) 803-42

Mit der Unterschrift stimmt der Einsender zu, dass die persönlichen Daten (Name, ÖÄK-Nummer, Geburtsdatum und E-Mail Adresse) zum Zweck der DFP-Punktebuchung auf sein Fortbildungskonto bei der Firma teamworx mediamanagement GmbH verarbeitet werden. Die Daten ÖÄK-Nummer und Fortbildungs-ID werden zum Zweck der Punkteanrechnung an die Akademie der Ärzte (Walcherstraße 11/23, 1020 Wien) weitergegeben.

Diese Einwilligung kann jederzeit bei service@vielgesundheit.at widerrufen werden. Durch den Widerruf wird die Rechtmäßigkeit der bis dahin erfolgten Verarbeitung (Punktebuchung) nicht berührt.

.....

Unterschrift

vielgesundheit.at

Der digitale Gesundheitscampus stellt sich vor

e-learning

National und international approbierte e-learnings für alle medizinischen Berufsgruppen!

Innovative Weiterbildungen mit praxisnahen Fachfilmen, Vorträgen und Patientenfällen.

DFP

CME-Approbation

Die mehrsprachige und europaweit anerkannte CME-Approbation bildet das Pendant zu den DFP-Punkten: **EACCME** (European Accreditation Council for Continuing Medical Education).

U.E.M.S.

medQZ

1.000 Fragen - 30 Fachgebiete!

Testen Sie Ihr Wissen mit **medQZ - die interdisziplinäre Gaming-App** von vielgesundheit.at:
Alleine oder im Team!

medQZ

iOs Android

+ Knapp 200 e-learning-Fortbildungen für ÄrztInnen, ApothekerInnen, Pflegepersonal und ArztassistentInnen.
+ Auf dem neuesten Stand der Gesundheitsbranche dank News und Events im Fachmagazin.
+ Wissens-Update durch medizinische Fachreportagen von Experten zu Experten.

vielgesundheit.at
Der digitale Gesundheitscampus

339648 – SAAT.RAS.18.12.0807