

Das Tumorlyse-Syndrom

Roman Inauen, Christian Taverna, Rudolf Benz
Kantonsspital Münsterlingen



Quintessenz

- Das Tumorlyse-Syndrom ist eine wichtige hämato-onkologische Notfallsituation.
- Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen klinisch und laborchemisch engmaschig überwacht werden.
- Eine gute Hydrierung ist die wichtigste präventive Massnahme, um ein Tumorlyse-Syndrom zu verhindern.
- Bei manifester Tumorlyse ist häufig eine intensivmedizinische Betreuung zur Behandlung der Elektrolytstörungen und der Niereninsuffizienz notwendig.

Das Tumorlyse-Syndrom (TLS) ist neben lokalen tumorbedingten Kompressionen (z.B. obere Einflusstauung, Myelonkompression) und Sepsis bei Neutropenie eine der wichtigen Notfallsituationen bei der Behandlung von malignen Erkrankungen. Das TLS kommt durch einen raschen Zerfall von malignen Zellen zustande. Dabei werden Harnsäure und Elektrolyte freigesetzt, die zu lebensbedrohlichen Organfunktionsstörungen wie Niereninsuffizienz und Herzrhythmusstörungen führen können. Wir möchten im Folgenden auf die Zeichen des TLS, die Prophylaxe und die Therapie eingehen.

Fallbeispiel: Herr A. C.

Bei dem 76-jährigen Patienten war vor zwölf Jahren ein follikuläres Lymphom, Grad 3, im Stadium III B diagnostiziert worden. Es bestand ein Lymphknotenbefall mediastinal, abdominal und retroperitoneal. Mit der initialen Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CVP) konnte eine partielle Remission erreicht werden. Nach knapp fünf Jahren kam es zu einer ausgedehnten Lymphomprogression. Die kombinierte Immun-/Chemotherapie mit Rituximab/CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) führte wiederum zu einer guten partiellen Remission. Sieben Jahre später trat erneut eine ausgedehnte, rasch verlaufende Lymphomprogression auf. Die klinische Präsentation mit bilateralen Pleuraergüssen, Aszites, ausgedehntem Milzbefall sowie Lymphknotenbefall mediastinal und retroperitoneal legten den Verdacht auf eine Transformation in ein diffuses, grosszelliges B-Zell-Lymphom nahe. Zytologisch konnte dies jedoch nicht bewiesen werden. Aufgrund der Vorbehandlung und einer koronaren Eingefässerkrankung erfolgte die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Bendamustin.



Roman Inauen

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Am zweiten Tag der Therapie traten eine Ruhedyspnoe und Oligurie auf. Das Labor zeigte eine Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie sowie einen Anstieg des Harnstoffs, des Kreatinins und der LDH (Tab. 1) entsprechend einem klinischen TLS Grad 2. Unter der Diagnose eines Tumorlyse-Syndroms erfolgte die Aufnahme auf die Intensivstation. Bei weiter rasch ansteigenden Kreatinin- und Kaliumwerten wurde dort eine kontinuierliche Hämodialyse eingeleitet, die nach drei Tagen bei Normalisierung der Elektrolyte und Nierenwerte sowie genügender Eigendiurese wieder gestoppt werden konnte.

Epidemiologie

Das Auftreten des TLS ist hauptsächlich abhängig von drei tumorassoziierten Faktoren (hohe Tumormenge, Proliferationsrate und Chemosensitivität) sowie klinischen Risikofaktoren wie vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Hyperurikämie oder eingeschränktem Volumensstatus [1–3]. Die Tumormenge kann mittels Bildgebung (>10 cm Durchmesser) oder Blutbild (Leukozyten >50 × 10⁹/l) erfasst werden. Ausdruck der Proliferationsrate ergibt sich aus der LDH (>2× oberer Grenzwert) oder immunhistochemisch mit der Erfassung von Proliferationsmarkern wie dem Ki67-Antigen. Gewisse Tumortypen führen bekanntermassen gehäuft zum TLS. Es handelt sich dabei vor allem um hämatologische Neoplasien wie aggressive Lymphome (z.B. Burkitt-Lymphom), akute lymphatische (und seltener myeloische) Leukämien und vereinzelt andere Formen (z.B. chronische lymphatische oder chronisch myeloische Leukämie). Bei soliden Tumoren tritt ein TLS deutlich seltener auf.

Die überwiegende Mehrzahl der Tumorlysen tritt nach Beginn einer Therapie auf, sehr selten können sie auch spontan vorkommen und sollten dann auch von Nicht-Onkologen erkannt werden. Im Speziellen sei noch auf Tumorlysen nach Gabe von Kortikosteroiden bei aggressiven Lymphomen (v.a. Burkitt-Lymphom) hingewiesen. Bei diesen Patienten sind daher Kortikosteroide (auch in kleinen Dosen) nur nach entsprechender Vorbereitung und im Rahmen der Therapie vorgesehen.

Pathophysiologie

Durch Beginn der Tumortherapie, sei es Chemotherapie und/oder Immuntherapie, selten spontan oder nach Gabe von Kortikosteroiden kommt es zum raschen

Zellabbau und damit zur unmittelbaren Freisetzung von grossen Mengen intrazellulärer Bestandteile. Dies führt zu Elektrolytentgleisungen wie Hyperkaliämie, -urikämie und -phosphatämie oder Hypocalcämie, die für Herzrhythmusstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Muskelkrämpfe, epileptische Anfälle, Müdigkeit, Nausea, Erbrechen oder Diarrhoe verantwortlich sind [4]. Da der Phosphatgehalt in Tumorzellen deutlich höher ist als in normalen Zellen, kann das stark erhöhte Phosphat Calcium binden und in den Nierentubuli, aber auch im Herz ausfallen. Neben der Nierenfunktions- und Herzrhythmusstörung findet sich im Labor daher im Verlauf nicht selten eine Hypocalcämie.

Wegen des tumorbedingten erhöhten Zellumsatzes sind die Harnsäurewerte oft bereits vor Beginn einer Tumor-

lyse über der Norm. Da die Harnsäure durch den Abbau von Nukleinsäure aus dem Genmaterial der Zellen zuerst metabolisiert werden muss, ist der zusätzliche Anstieg der Harnsäure erst leicht verzögert zu erwarten. Weil die Harnsäure im sauren Milieu der distalen Tubuli besonders schlecht löslich ist, kommt es zu Präzipitaten und zum akuten Nierenversagen.

Definition und Einteilung des TLS

Obwohl schon lange allgemein akzeptiert ist, dass das TLS zu verschiedenen, relativ typischen metabolischen Komplikationen führt, bestand lange keine standardisierte Definition. In den letzten Jahren am häufigsten verwendet wird die Cairo-Bishop-Definition [3]. Diese unterscheidet grundsätzlich ein milderes «laborchemisches» TLS (LTLS) von einem schweren «klinischen» TLS (CTLS) (Tab. 2 und 3).

Ein LTLS liegt vor, wenn innerhalb des Zeitraums drei Tage vor bis und mit sieben Tage nach Beginn einer zytotoxischen Therapie gleichzeitig mindestens zwei der vier definierten Laborparameter in der Tabelle 2 die festgelegten Grenzwerte übersteigen oder ein Anstieg/Abfall von >25% vom Ausgangswert beobachtet werden kann. Das CTLS beinhaltet ein LTLS plus eine oder mehrere der klinischen Symptome: Niereninsuffizienz (>1,5-fach des oberen Grenzwerts), Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Tod oder Krampfanfälle (Tab. 3). Das CTLS wird anhand der klinischen Symptome in fünf Schweregrade eingeteilt.

Prophylaxe

Das Risiko für ein TLS ist abhängig von verschiedenen tumorassoziierten und klinischen Faktoren. Entsprechend der Abbildung 1 kann das Risiko anhand der Tumorentität und einiger Laborparameter abgeschätzt werden. In erster Linie ist eine ausreichende Hydrierung (2,5–3 Liter/m² Körperoberfläche/24 h) empfohlen. Der Einsatz von Diuretika kann unter Umständen notwendig

Tabelle 1

Laborwerte von A. C. (Fallbeispiel).

	Tag -2	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Natrium, mmol/l (Normbereich: 132–146)	134	140	138	143
Kalium, mmol/l (Normbereich: 3,4–5,0)	4,0	5,1	5,4	3,7
Calcium, mmol/l (Normbereich: 2,1–2,6)	2,56	2,5	2,45	2,19
Phosphat, mmol/l (Normbereich: 0,87–1,45)	nb	2,04	2,60	1,36
Harnstoff, mmol/l (Normbereich: <11,9)	9,1	19,5	25,7	12,9
Kreatinin, µmol/l (Normbereich: 62–106)	103	168	265	166
Harnsäure, µmol/l (Normbereich: 150–420)	nb	513	530	250
LDH, U/l (Normbereich: 232–430)	1438	1588	1565	1133

nb: nicht bestimmt

Tabelle 2

Cairo-Bishop-Definition für ein laborchemisches Tumorlyse-Syndrom (LTLS) [3].

Laborparameter	Grenzwert	Veränderung vom Ausgangswert
Harnsäure	≥476 µmol/l	>25% Anstieg
Kalium	≥6,0 mmol/l	>25% Anstieg
Phosphat	≥2,1 mmol/l für Kinder ≥1,45 mmol/l für Erwachsene	>25% Anstieg
Calcium	≤1,75 mmol/l	<25% Abfall

Tabelle 3

Cairo-Bishop-Definition für ein klinisches Tumorlyse-Syndrom inkl. Gradierung [3].

Komplikation	Grad					
	0	1	2	3	4	5
Kreatinin*	≤1,5× OG	1,5× OG	>1,5–3,0× OG	>3,0–6,0× OG	>6,0× OG	Tod
Herzrhythmusstörung*	–	Keine Intervention nötig	Nicht dringliche medizinische Massnahme indiziert	Symptomatisch und inkomplett kontrolliert oder kontrolliert mit Hilfsmitteln (z.B. Defibrillator)	Lebensbedrohliche Situation, z.B. Arrhythmie assoziiert mit Herzinsuffizienz, Hypotonie, Synkope, Schock	Tod
Krampfanfall*	Keine	Keine	Ein kurzer, generalisierter Anfall; medikamentös gut kontrollierte Anfälle oder seltene fokale motorische Anfälle ohne Einfluss auf ADL	Anfall mit Veränderung des Bewusstseinszustands; schlecht kontrollierte Anfälle mit generalisierten Anfällen trotz Medikation	Prolongierte, repetitiv auftretende oder schwierig zu kontrollierende Anfälle jeglicher Art (z.B. Status epilepticus, therapierefraktäre Epilepsie)	Tod

OG: oberer Grenzwert; ADL: activities of daily living (Alltagsaktivitäten)

* Kein direkter oder vermuteter Zusammenhang mit Therapiemassnahme.

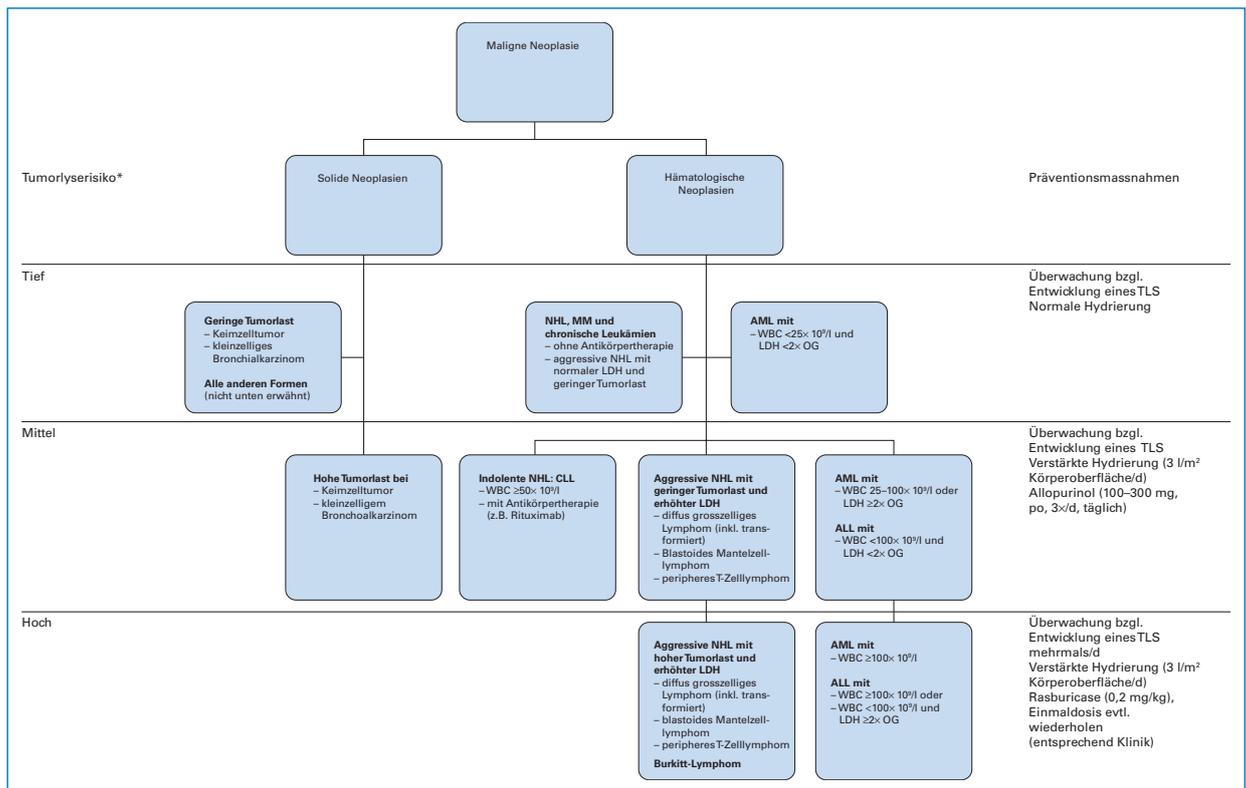


Abbildung 1

Einschätzung des Risikos für Tumorlyse und Präventionsmassnahmen bei Erwachsenen nach [1].

* Bei hämatologischen Neoplasien mit verminderter Nierenfunktion oder Nierenbefall steigt die Einschätzung um eine Risikokategorie.

Patienten mit hämatologischen Neoplasien in der Kategorie mittleres Risiko mit Hyperurikämie, Hyperphosphatämie oder Hyperkaliämie müssen ebenfalls als Hochrisiko eingeschätzt werden.

ALL: akute lymphatische Leukämie, AML: akute myeloische Leukämie, LDH: Laktat-Dehydrogenase, MM: Multiples Myelom, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, OG: oberer Grenzwert, WBC: Gesamtleukozyten.

sein, um eine genügende Urinausscheidung zu erreichen. Hier wird in erster Linie Furosemid empfohlen. Die Alkalinisierung des Urins entweder mit Natrium-Bicarbonat oder Acetazolamid (Diamox®) wird nicht mehr empfohlen, da sie das Risiko für das Ausfällen von Calcium-Phosphat-Kristallen erhöhen kann [5].

Durch die Gabe des Xanthinoxidase-Inhibitors Allopurinol kommt es zur Blockade des Abbaus der Nucleinsäure, und der Harnsäure-Spiegel sinkt. Die Spiegel von Hypoxanthin und Xanthin, Zwischenprodukten des Nucleinsäureabbaus, steigen entsprechend an und können im Urin Kristalle bilden und ihrerseits zu Nierenfunktionsstörungen führen. Bis es unter Allopurinol zu einer messbaren Abnahme der Harnsäure im Serum kommt, dauert es etwa zwei Tage. Bei grosser Gefahr für eine Tumorlyse ist daher das Medikament der Wahl die Uricase (Rasburicase, Fasturtec®), welche die Harnsäure direkt spaltet und nicht erst den Metabolismus verzögert. Die Blutprobe zur Messung der Harnsäure nach Gabe von Rasburicase muss nach Abnahme rasch auf Eis gelegt werden, damit das Enzym nicht ex vivo die Harnsäure abbaut und so ein falsch tiefer Wert gemessen wird. Als Kontraindikation für Rasburicase gilt ein Glucose-6-Phosphatmangel, da dadurch Hydrogen-Peroxid ansteigt, die Methämoglobinbildung zunimmt und eine schwere Hämolyse auftreten kann [5].

Die Art der Prophylaxe richtet sich nach dem erwarteten Risiko für eine Tumorlyse (Abb. 1). Eine ausreichende Hydrierung und möglichst geringe Zufuhr von Kalium oder Phosphat sind in jedem Fall empfohlen. Je nach Volumenstatus, Nieren- und Herzfunktion sollten ergänzend Diuretika (z.B. Furosemid) gegeben werden.

In der Gruppe mit tiefem Risiko sollten die Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines TLS überwacht und eine normale Hydrierung durchgeführt werden. Allopurinol ist nicht notwendig.

Bei mittlerem Risiko wird neben einer regelmässigen klinischen und laborchemischen Überwachung eine reichliche Flüssigkeitszufuhr und Allopurinol empfohlen, hingegen wird wie erwähnt eine zusätzliche Alkalinisierung des Urins im Unterschied zu früher wegen des unklaren Benefits und der möglichen Komplikationen (Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen) nicht mehr empfohlen.

Neben einer engmaschigen laborchemischen Kontrolle mehrmals pro Tag und einer verstärkten Hydrierung ist der Einsatz von Rasburicase (0,2 mg/kg/d, abhängig vom Harnsäurespiegel über 1–7 Tage) in der Hochrisikosituation unbestritten. Wegen der hohen Kosten des Medikaments (1 Ampulle à 7,5 mg kostet 568.15 CHF) ist der Einsatz bei intermediärem Risiko nur in Ausnahmefällen empfohlen. Ob neben der Standarddosis auch eine redu-

zierte Dosis ausreichend wirksam ist, wird in verschiedenen Arbeiten diskutiert.

Therapie

Das TLS muss aktiv gesucht werden. Es ist daher auch bei adäquater Prophylaxe wichtig, regelmässige Laborkontrollen (Kalium, Calcium, Phosphat, Kreatinin, LDH) durchzuführen und die Diurese sowie Flüssigkeitsbilanz über die gesamte Zeitdauer, in der ein TLS auftreten kann, das heisst bis zu einer Woche nach Therapieeinleitung, zu kontrollieren. Die Häufigkeit der Laborkontrollen richtet sich nach dem Risiko. Bei geringem Risiko für ein TLS genügen tägliche Laborkontrollen, während bei mittlerem bis hohem Risiko unter Umständen mehrmals täglich kontrolliert werden sollte. Je nach Veränderung der Laborwerte sind unterschiedliche Massnahmen notwendig.

Hyperkaliämie

Eine umfassende Therapie ist sicher bei Werten ≥ 7 mmol/l indiziert. Bei lebensbedrohlichen kardialen Komplikationen (QRS-Verbreiterung, Kammerarrhythmien, Asystolie) steht mit Calciumgluconat (oder -chlorid) ein überbrückendes Mittel mit rasch einsetzender, aber nur kurze Zeit anhaltender Wirkung (ca. 30 Minuten) zur Verfügung. Die langsame Injektion darf nach 5 bis 10 Minuten wiederholt werden. In weniger akuten Situationen ist diese Sofortmassnahme ungeeignet, da Calcium, wie bereits erwähnt, mit Phosphat ausfallen und dadurch zahlreiche Komplikationen auslösen kann.

Fast ebenso rasch ist die Wirkung von intravenös verabreichtem schnellwirksamem Insulin zusammen mit hochprozentiger Glukoseinfusion (z.B. 500 ml 10%-ige Glukose mit 10 E Human- oder Analoginsulin über 60 Minuten). Die Aktivierung von Natrium-Kalium-AT-Pasen führt zu einer Verlagerung von Kalium in den Intrazellulärraum während mindestens vier Stunden. Etwas weniger effizient, aber als unterstützende Massnahme möglich, ist die Inhalation von Beta-Stimulatoren (z.B. Salbutamol, alle 2–4 Stunden), die ebenso Natrium-Kalium-AT-Pasen aktivieren. Gleichzeitig sollte mit der Reduktion des Kalium-Gesamtpools begonnen werden. Falls die Nierenfunktion dies erlaubt, kann eine bilanzierte Diurese mit NaCl-Infusion und gleichzeitiger Gabe eines Schleifendiuretikums (in der Regel Furosemid) eingeleitet werden, ergänzt durch die Gabe von Kationenaustauscherharzen (z.B. Resonium A in einer Dosis von 3–4 \times 15 g/24h).

Eine vorbestehende Obstipation gilt als Kontraindikation für Resonium A. Hier können allenfalls Einläufe versucht werden. Wenn die eingeleiteten Massnahmen nicht genügend effektiv sind, muss eine Dialyse/Hämodiafiltration begonnen werden. Das Ausmass einer gleichzeitig vorliegenden Nierenfunktionsstörung und des Phosphatpiegels spielen für die Entscheidung zum Beginn eines Nierenersatzverfahrens eine zusätzliche Rolle.

Hypocalcämie

Bei asymptomatischen Patienten wird wegen der Gefahr der Calcium-Phosphat-Ausfällung meist keine Substitution durchgeführt. Ansonsten sollte Calcium in der tiefstmöglichen Dosis unter EKG-Kontrolle gegeben werden.

Hyperphosphatämie

Phosphatbinder enthalten Calcium und werden in einer Dosis von 5–7-mal 1000 mg/Tag empfohlen. Auch hier ist das Problem der Calcium-Phosphat-Ausfällung wegen Calcium-Resorption zu beachten. Es sollte relativ rasch ein Nierenersatzverfahren in Erwägung gezogen werden.

Kreatininanstieg

Der Einsatz von Nierenersatzverfahren soll grosszügiger gehandhabt werden als bei anderen Ursachen der Nierenfunktionsstörung, da damit auch Kalium und Phosphat besser kontrolliert werden können.

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich beim TLS um eine seltene hämato-onkologische Notfallsituation. Der klinische Verlauf kann durch frühzeitiges Erkennen einer Risikokonstellation und der konsekutiv durchgeführten präventiven Massnahmen (Kontrolle der Laborwerte, ausreichende Hydrierung) häufig entscheidend positiv beeinflusst werden.

Verdankung

Wir danken med. pract. Patrick Lehmann, Facharzt Allgemeine Innere Medizin FMH, Medizinisches Zentrum Arbon, und Dr. med. Claus Hoess, Facharzt Innere Medizin FMH und Intensivmedizin FMH, Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen, herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. med. Roman Inauen
Kantonsspital Münsterlingen
Abteilung für Onkologie/Hämatologie
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
[roman.inauen\[at\]stgag.ch](mailto:roman.inauen[at]stgag.ch)

Literatur

- 1 Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. 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;149:578–86.
- 2 Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2767–78.
- 3 Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127:3–11.
- 4 Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluating, prevention, and management. *Am J Kidney Dis.* 2010;55: Suppl 3:S1–S3.
- 5 Howard CH, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1844–54.