

---

# **Prävention und Therapie des Tumorlysesyndroms**

**Dr. Andreas Jakob**

**Chefarzt**

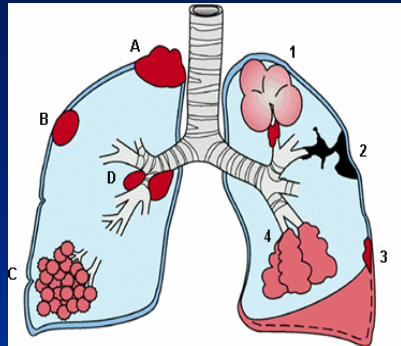
**Klinikum Offenburg**

**Onkologische Schwerpunktpraxis Offenburg**

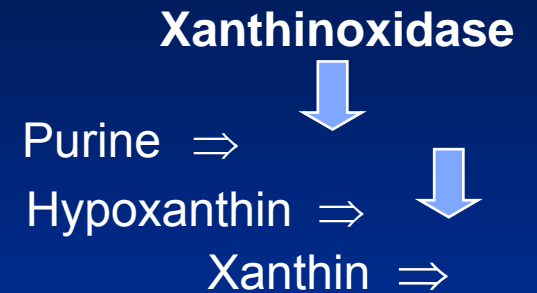
# Pathophysiologie



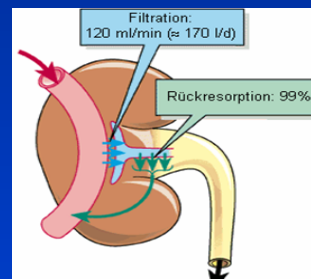
Therapie



Kalium  
Phosphat  
Proteine  
Nukleinsäuren  
Azotämie



**Harnsäure**

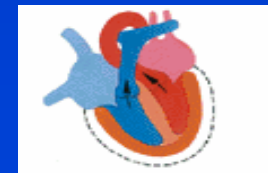


Harnsäurekristalle  
Nephrokalzinose

Nieren-  
versagen

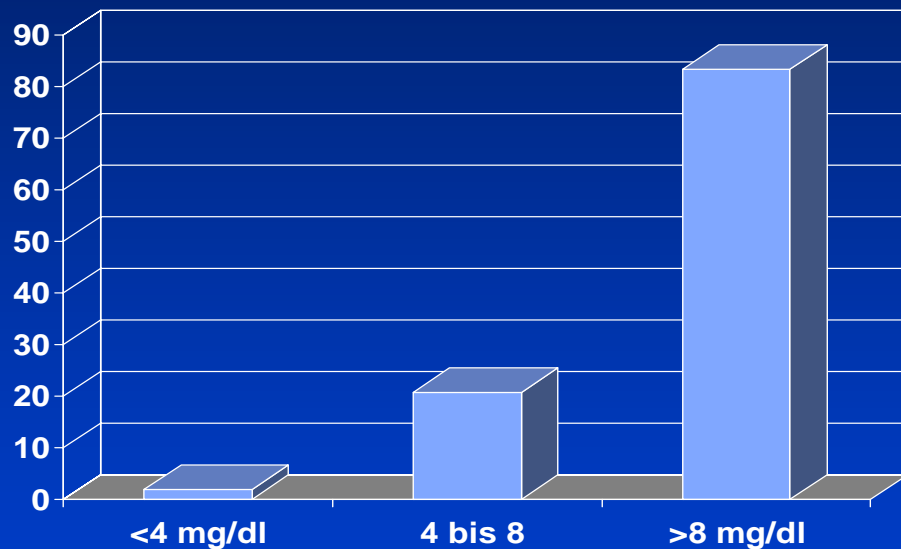
Krämpfe

Herzrhythmusstörung

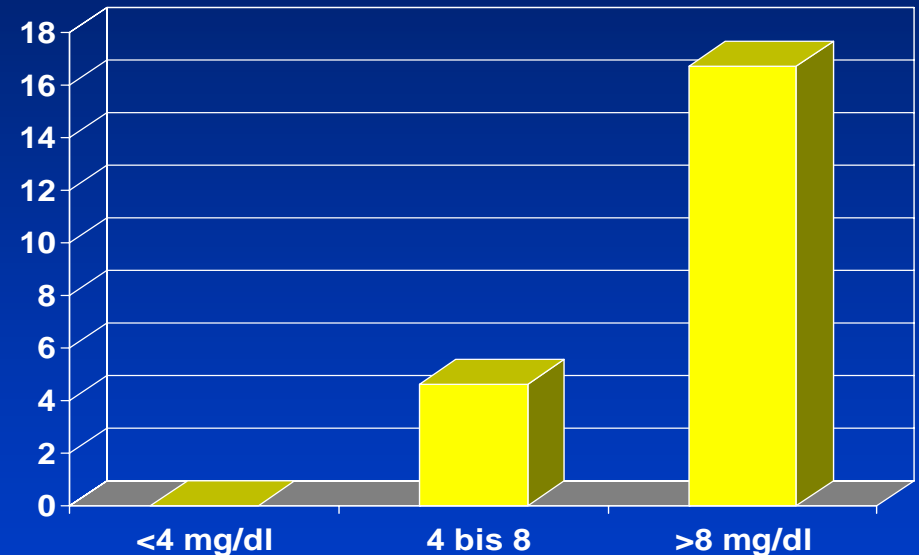


# Harnsäure und Tumorlysesyndrom

Retrospektive Analyse bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Chemotherapie (n = 83)



Inzidenz eines TLS in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel



Inzidenz einer renalen Komplikation in Abhängigkeit vom Harnsäurespiegel

Die Harnsäure ist der signifikante und unabhängige prognostische Faktor für die Entwicklung eines TLS

# Das Tumorlysesyndrom

„Labor“-Tumorlyse	„Klinisch relevante“ Tumorlyse
<p>Innerhalb der ersten 4 Tage der Behandlung Auftreten von zwei der folgenden metabol. Störungen:</p> <p>Anstieg um 25% - Phosphat im Serum</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kalium</li><li>- Harnstoff</li><li>- Harnsäure</li></ul> <p>Abfall um 25% - Kalzium im Serum</p>	<p>Labor-Tumorlyse plus eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Kalium &gt; 6mmol/l</li><li>Kreatinin &gt; 221 <math>\mu</math>mol/l</li><li>Kalzium &lt; 1,5 mmol/l</li><li>Lebensbedrohliche Arrhythmie</li><li>Plötzlicher Herztod</li></ul>

# Häufigkeit und Folgen des Tumorlysesyndroms (TLS)

Tumorart; Studie	Pat.zahl	relev. TLS	Dialyse bei TLS	Mortalität bei TLS
NHL, B-ALL Hande 1993	102	6%	16%	0%
NHL, B-ALL Seidem. 1998	1192	5,3%	39,7%	<b>14%</b>
NHL, ALL, AML Annemans 2003	755	5%	45%	<b>15%</b>
AL; Kedar 95	30	3,3%	-	-
AL, NHL; Cairo 02	1198	0,35 – 23,8%	-	-

# Häufigkeit und Folgen des Tumorlysesyndroms (TLS)

---

**„Labor-Tumorlyse“**

**in 42%**

**Klinisch relevantes TLS**

**5 – 6% (bis 20%)**



**Unbehandelt müssen davon**

**41%**

**dialysiert werden, mit**

**einer Sterblichkeit von bis zu**

**15%**

# Das Tumorlysesyndrom

---

**Risikofaktoren**

```
graph TD; A[Risikofaktoren] --> B[Tumor]; A --> C[Therapie]; A --> D[Begleiterkrankungen];
```

**Tumor**

**Therapie**

**Begleiter-  
krankungen**

# Risikofaktoren

---

## Tumor

- Tumorart: z.B. Non-Hodgkin Lymphome, akute Leukämien, andere schnell wachsende Tumoren.
- Hohe Tumorzellmasse.
- Hoher Zellumsatz mit erhöhter LDH und Harnsäure.

## Therapie

- Hoch wirksame und rasch ansprechende Tumorthherapie
- Gezielt wirksame Substanzen bei großer Zellmasse: z.B. Antikörper, Glivec . . .



# Risikofaktoren

---

## Begleiter- krankung

- Nierenfunktionsstörung mit erniedrigter Urinausscheidung
- Dehydratation
- Urinabflußstörungen
- Herzinsuffizienz
- Infektionen
- Metabolische Störungen

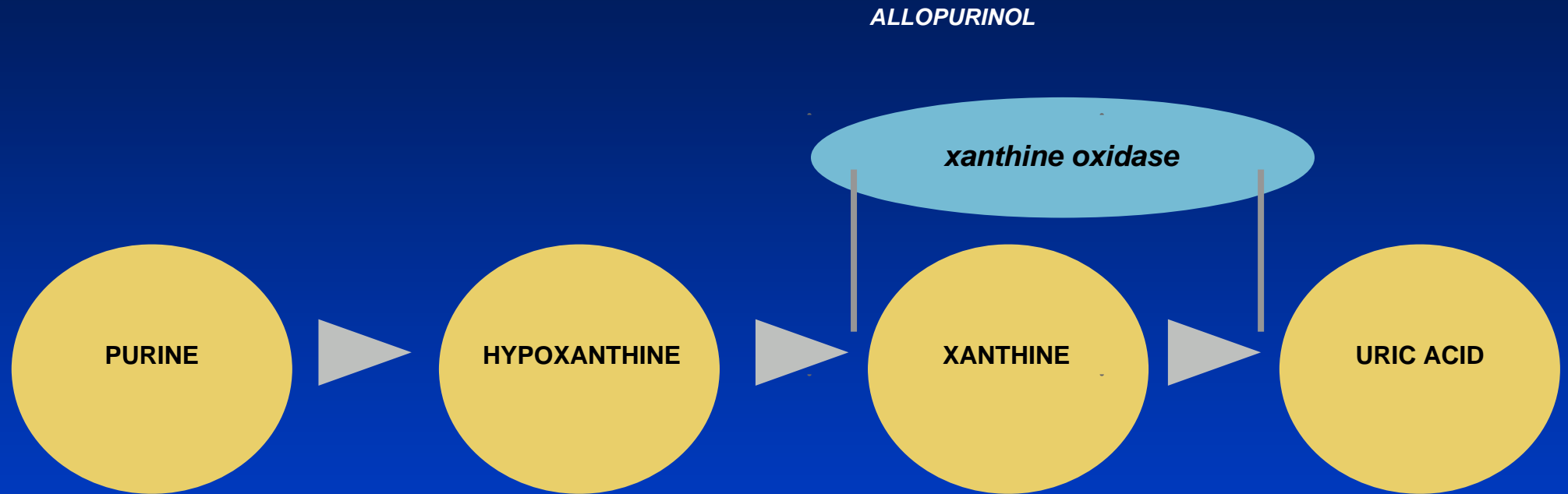
# Die bisherige Standardtherapie

---

- Sicherer venöser Zugang
- Zweimal täglich Ein-/Ausfuhrbilanz
- Engmaschige Laborkontrollen
- Flüssigkeitsgabe/Alkalisierung
- Vermeidung nierentox. Substanzen
- Vorphasetherapie
- **Allopurinol**

# Allopurinol: Wirkmechanismus

---



# Löslichkeit der Purin-Metabolite

---

Purin-Metabolit	Löslichkeit bei pH 5 (mg/dl)	Löslichkeit bei pH 7 (mg/dl)
Harnsäure	15	200
<b>Xanthin</b>	<b>5</b>	<b>13</b>
Hypoxanthin	140	150

*The Merck Index 12th Edition 1996*

# Allopurinol: Probleme

---

- Xanthine-Nephropathie<sup>1,2</sup>
- Häufig Allergien<sup>3,4</sup>
- Medikamenteninteraktionen<sup>3</sup>
- Bei Nierenfunktionsstörungen Dosisreduktion erforderlich<sup>3</sup>

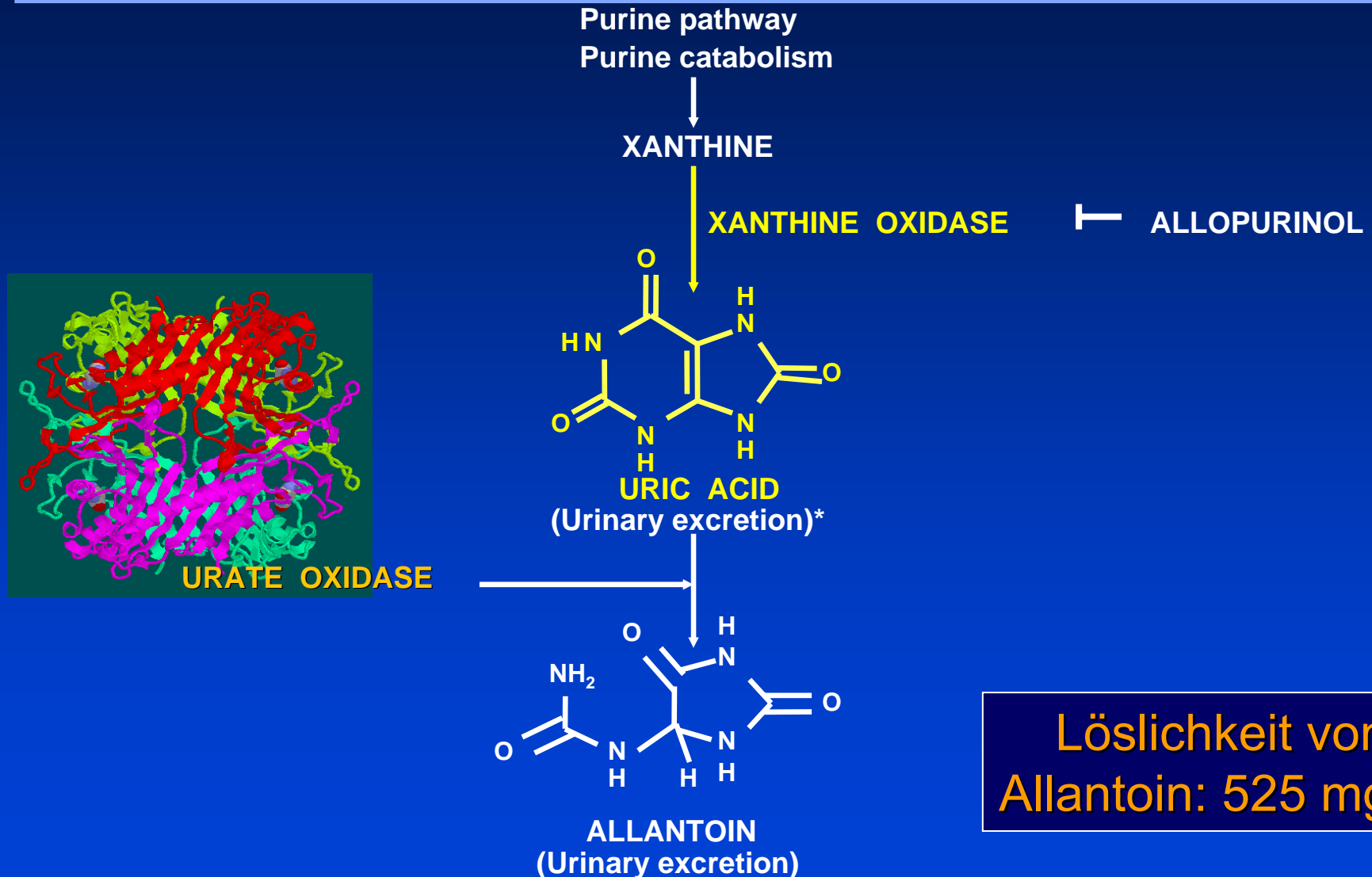
1. Andreoli SP et al. *J Pediatr.* 1986;109:292-298.

2. Pui C-H et al. *Leukemia.* 1997;11:1813-1816.

3. Allopurinol. In: *Martindale: The Complete Drug Reference.* 32nd ed. Pharmaceutical Press; 1999:390-392.

4. Integrated summary of efficacy, Sanofi-Synthelabo, Inc.

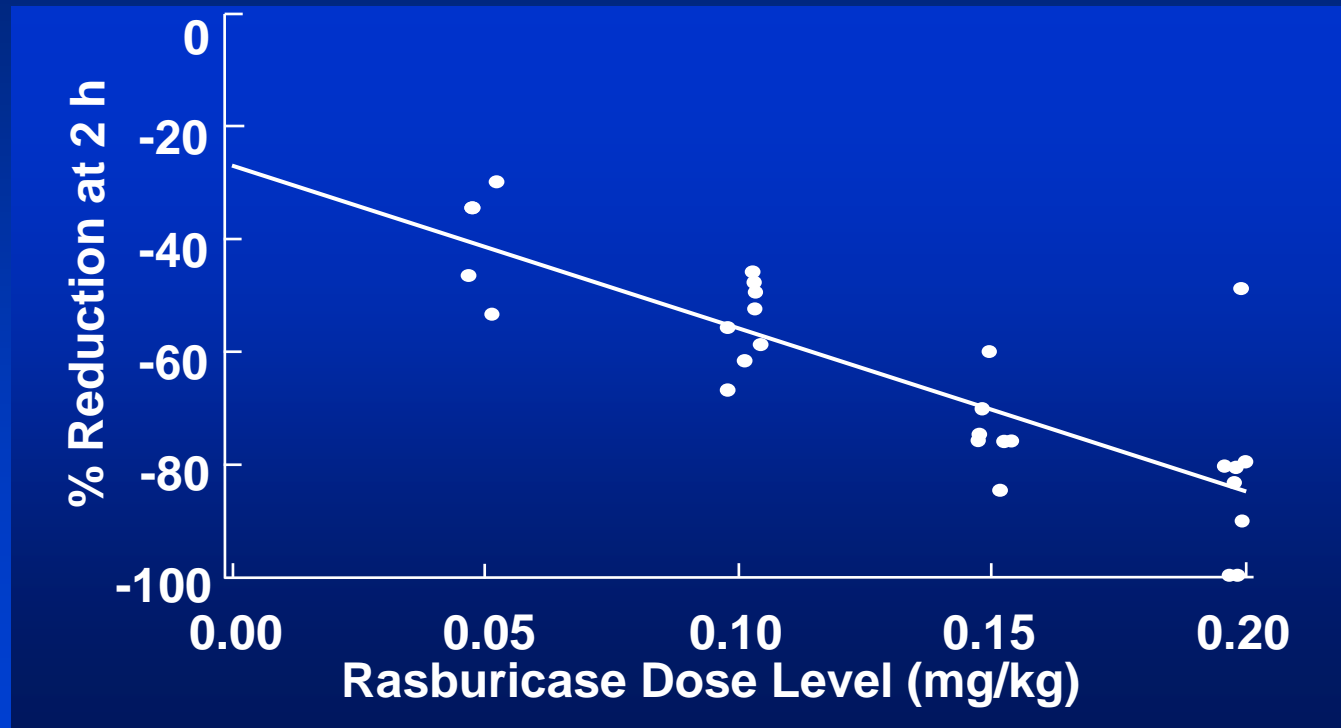
# Rasburicase: Wirkmechanismus



\* A normal endpoint of purine metabolism in humans.

# Phase I/II Studien

- Erfolgreicher Test an 29 gesunden Männern<sup>1,2</sup>
- Sehr gute Verträglichkeit unabhängig von der Dosis
- In drei Studien zeigte sich eine dosisabhängige Wirksamkeit (Senkung des Harnsäurespiegels)<sup>1,2</sup>



- Effektive Dosis: 0,20 mg/kg i.v. über 3 -7 Tage

1. Integrated summary of effectiveness (ISE) for SR29142, Sanofi-Synthelabo, Inc.  
2. Critical assessment on the clinical documentation, Sanofi-Synthelabo, Inc.

# Randomisierte Phase III Studie

---

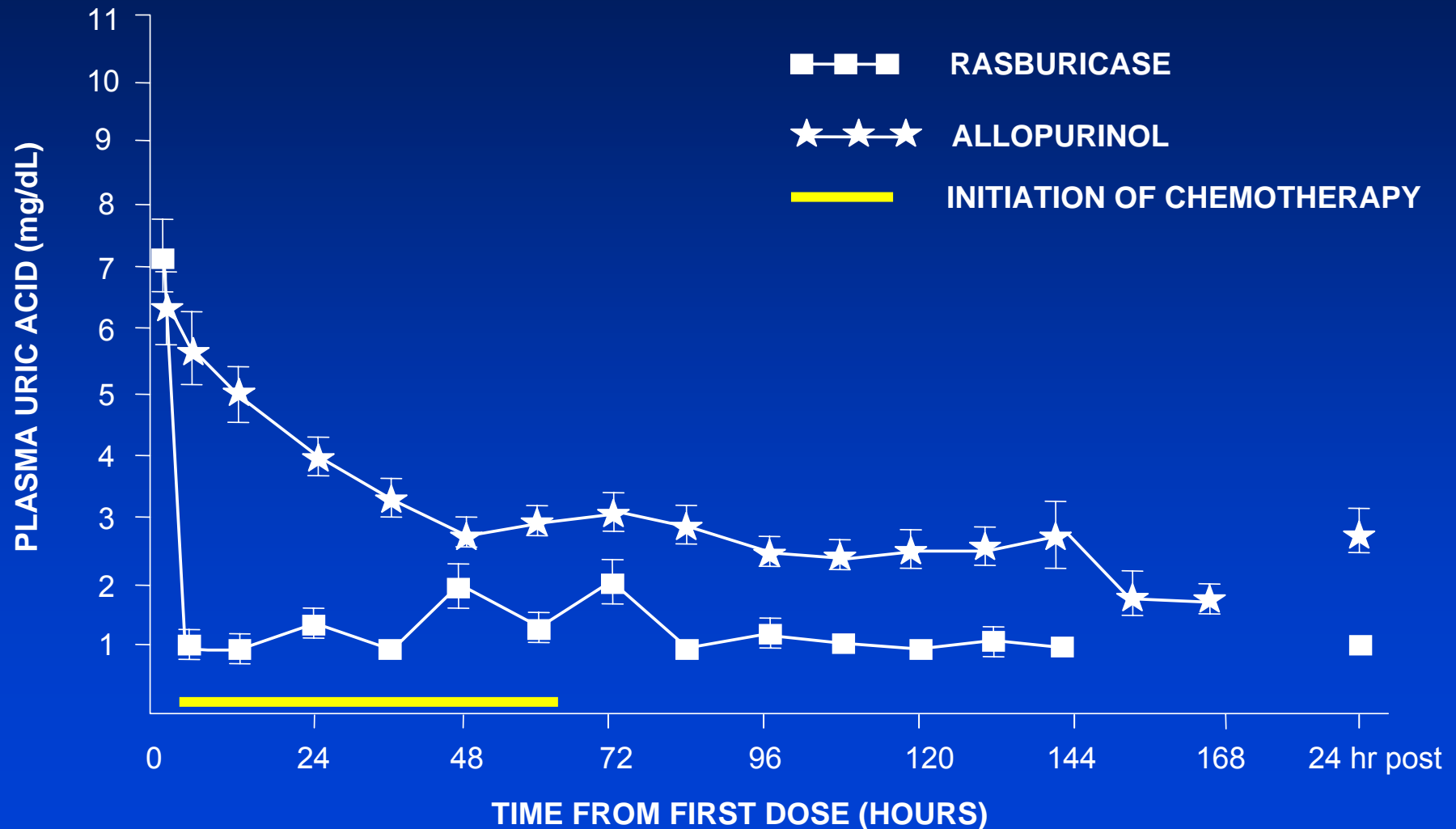
## ■ Phase III Studie EFC2975<sup>1</sup>

- Randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie:  
**Rasburicase versus Allopurinol**
- n=52 Kinder
- Kinder mit Lymphomen oder Leukämien und einem erhöhten Risiko für ein TLS
- Rasburicase 0.20 mg/kg täglich über 4 -7 Tage

1. Goldman SC et al. *Blood*. 2001;97:2998-3003.

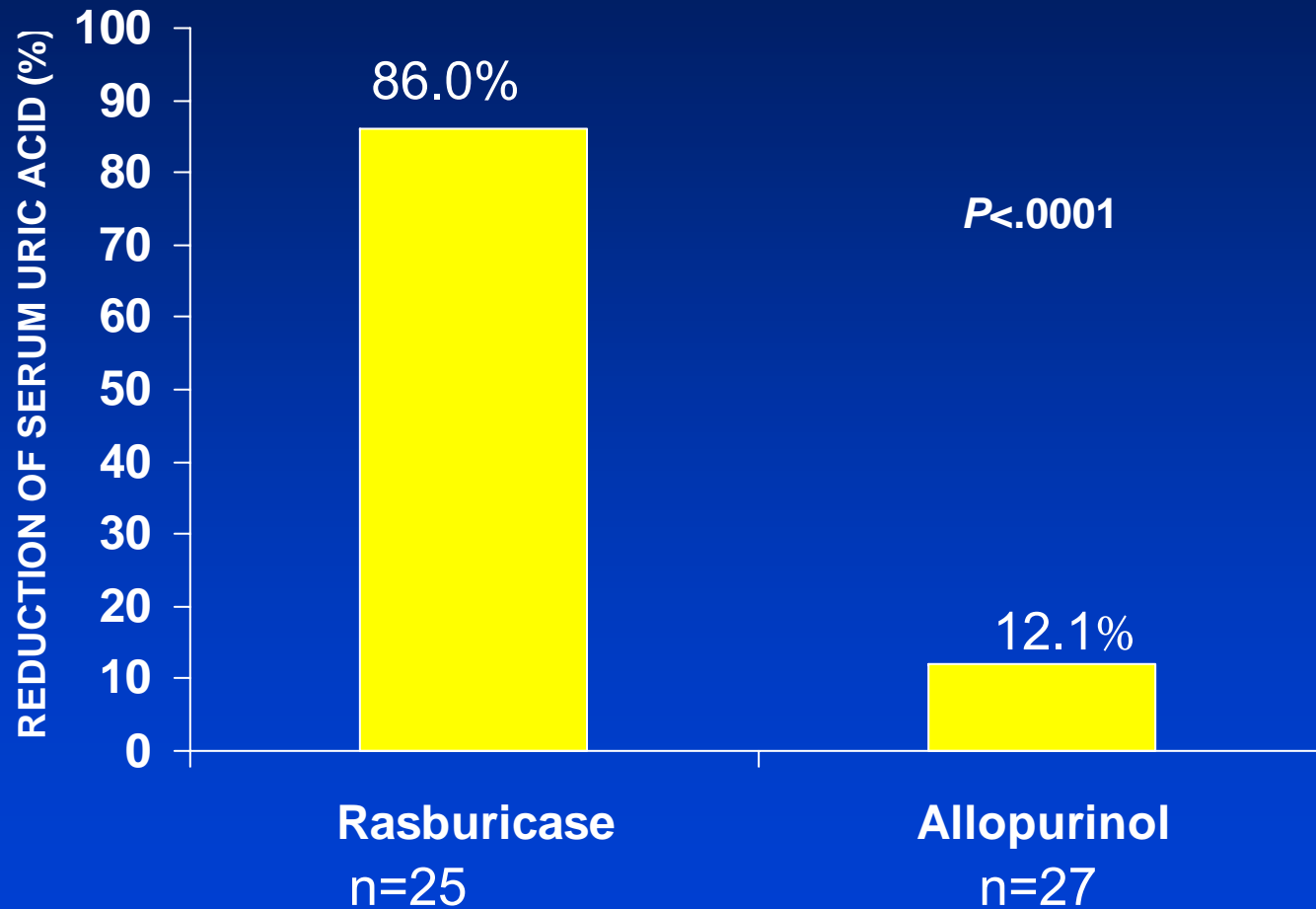


# Rasburicase senkt die Harnsäure schneller und effektiver als Allopurinol<sup>1</sup>



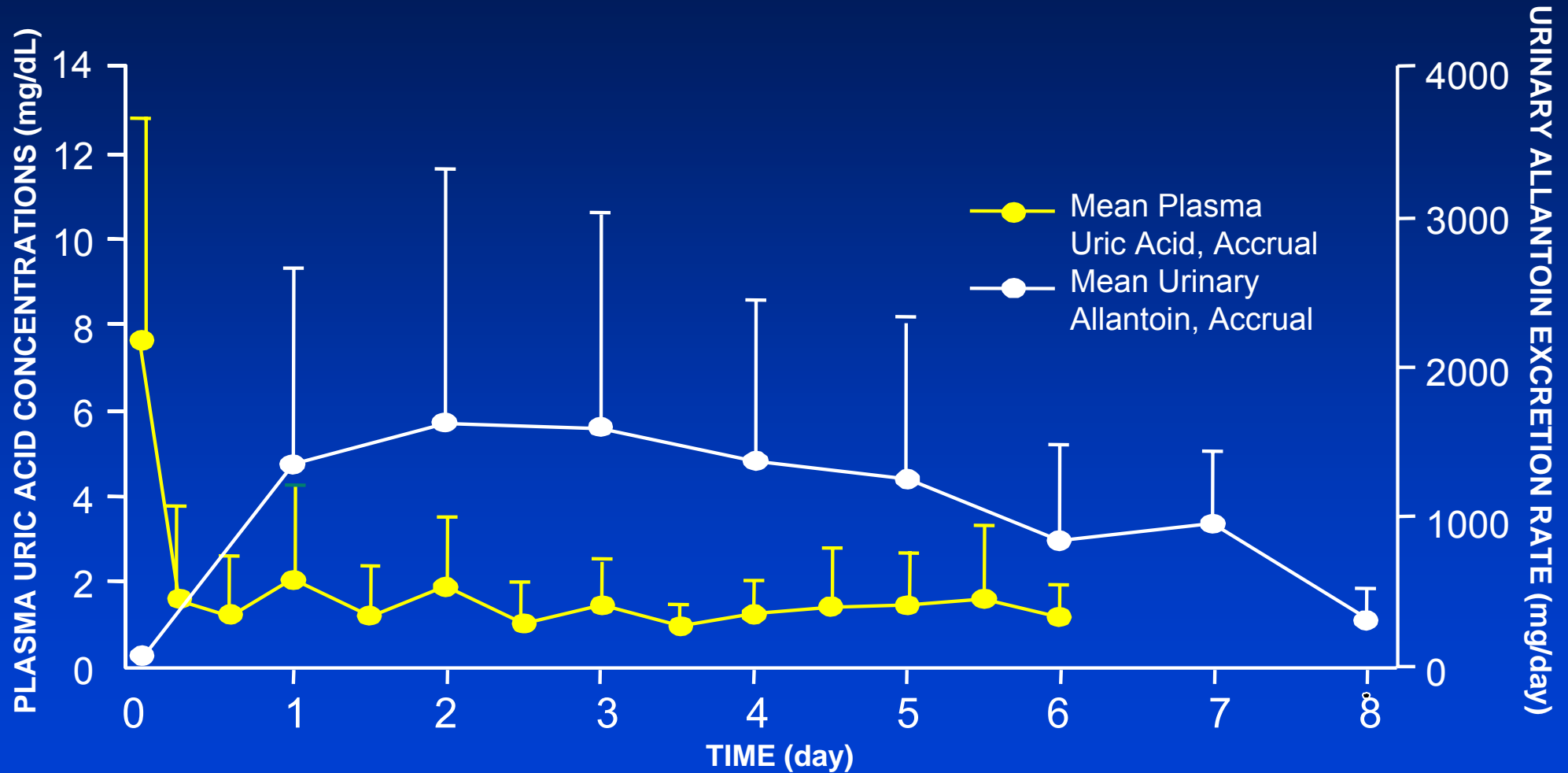
1. Critical assessment on the clinical documentation, Sanofi-Synthelabo, Inc.

# Bereits nach 4 Std. Effektive Senkung der Harnsäure durch Rasburicase<sup>1</sup>



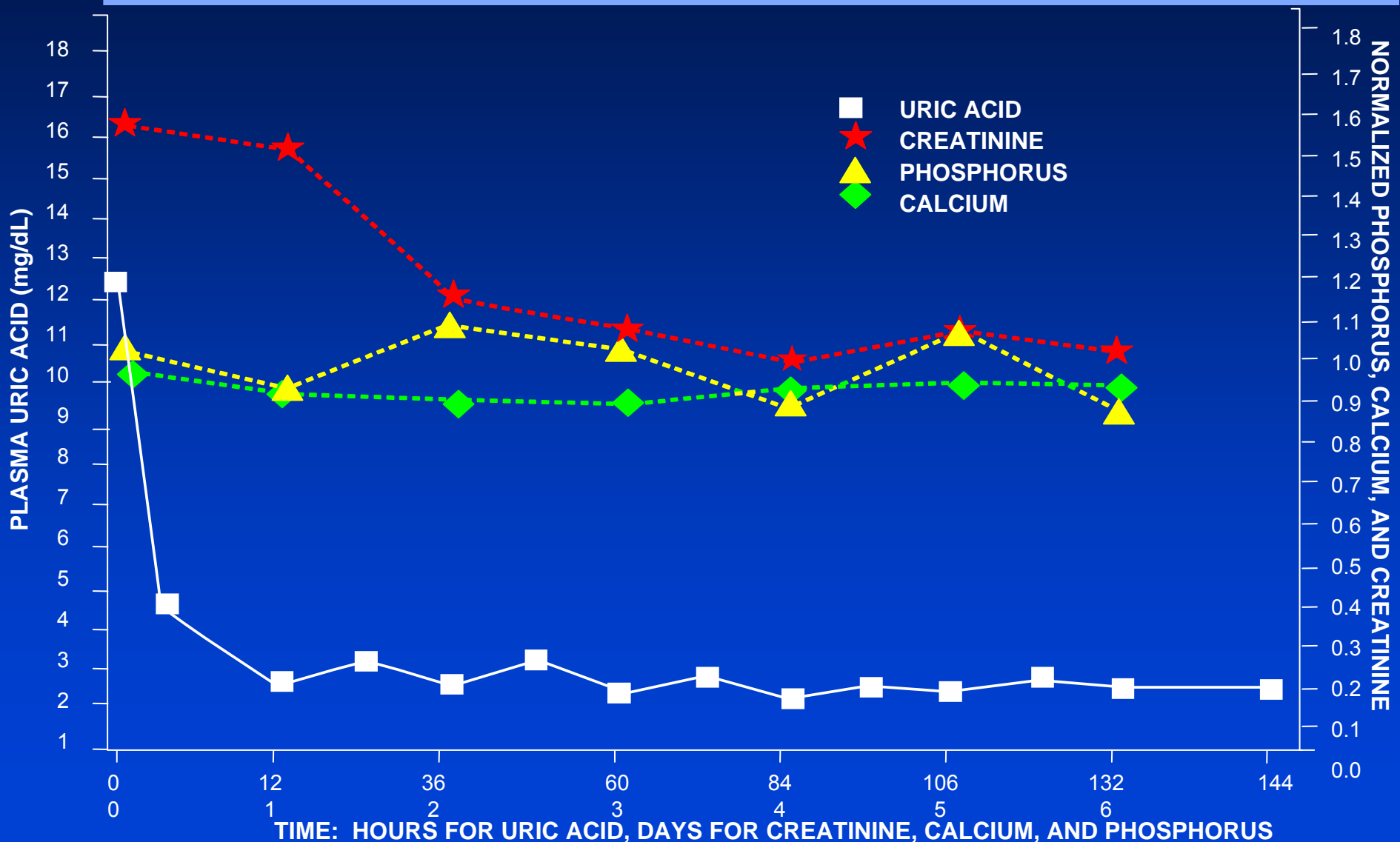
1. Goldman SC et al. *Blood*. 2001;97:2998-3003.

# Plasma Uric Concentrations and Daily Urinary Allantoin Excretion Rates<sup>1</sup>



1. Integrated summary of effectiveness (ISE) for SR29142, Sanofi-Synthelabo, Inc.

# Rasburicase war besonders wirksam bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion<sup>1</sup>



1. Clinical assessment on the clinical documentation, Sanofi-Synthelabo, Inc.

# Rasburicase: Compassionate Use Trial

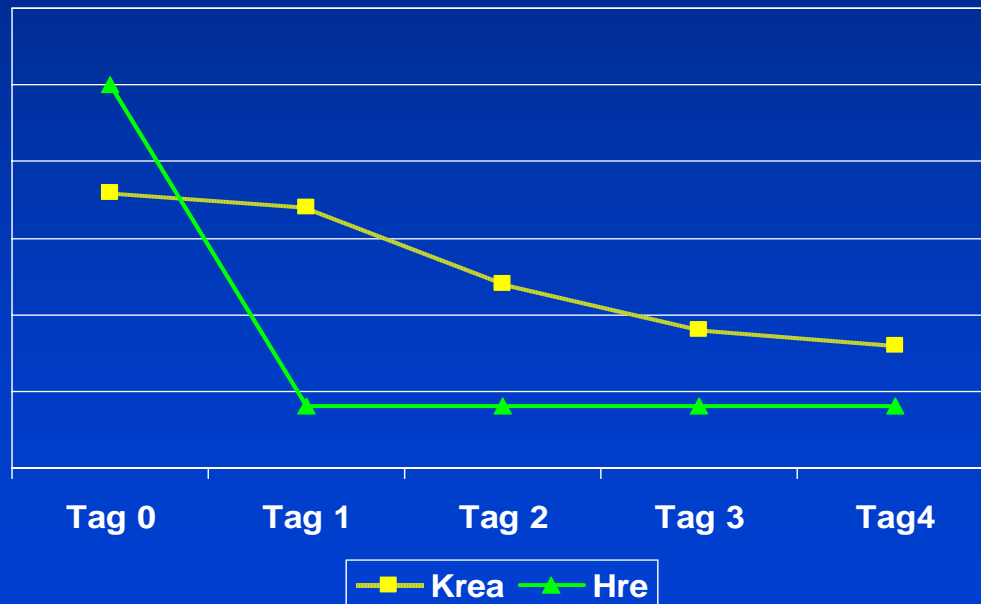
Hohe Effektivität und gute Verträglichkeit

	Kinder		Erwachsene	
	Therap.	Prophyl.	Therap.	Prophyl.
Zahl	398	260	212	126
Harnsäure				
-vor	9,2 mg/dl	4,1	10,8	4,8
-nach Th.	0,5 mg/dl	0,5	0,7	0,7
<b>Response</b>	<b>98,5%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Dosen	3 (1-10)	3 (1-10)	3 (1-10)	2 (1-9)
NW	10 Allerg. 2 Hämolysen		5 allerg. Reakt.	

# Rasburicase: GRAAL 1 Studie

(Goupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma)

Aggressive NHL; initiale Therapie; mind. 1 IPI RF; n = 100  
-> Rasburicase 0,2 mg/kg für 3 - 7 Tage



Response: 100%  
keine Dialyse; keine NW

81% der Pat. 3 Tage  
10% der Pat. 4 Tage  
4% der Pat. 5-6 Tage

# Tumorlysesyndroms (TLS) und Behandlung mit Rasburicase

Tumorart; Studie	Pat.zahl	Pat. mit Hre↑	Dialyse	Mortalität bei TLS
NHL,AL; Pui 2001a	244	66%	4%	0%
NHL,AL; Pui 2001b	131	50%	0%	0%
NHL, ALL, AML Goldmann 2001	27	37%	0%	0%
NHL, ALL, AML Goldmann 2002	265	27%	0%	0%
NHL; GRAAL1 2002	100	11%	0%	0%
Compass. Use 2005	1069	62%	2,8%	0%

## Japanische Phase II Studie; ASCO 2006

---

- Phase II Studie in Japan; n = 50 mit NHL oder AL
- 0,15 oder 0,20 mg/kg/die für 5 Tage
- In 98% effektive Senkung der Harnsäure
- Kaum Tox.
- 10% Antikörper

Ogura et al. ASCO 2006 #8566



# Rasburicase - Nebenwirkungen

---

Nebenwirkungen	Grad 3 oder 4 (Gepoolte Daten)
Fieber	6,8 %
Übelkeit	1,7 %
Erbrechen	1,4 %
Durchfall	0,9 %
Kopfschmerzen	0,9 %
Allergische Reaktionen *	0,6 %

# Rasburicase verhindert und vermindert hocheffizient eine Hyperurikämie

---

- Eine Hyperurikämie konnte erfolgreich in 99% der Hochrisikopatienten verhindert werden
- Harnsäurespiegel konnten sehr rasch und anhaltend normalisiert werden
- Serumkreatininspiegel konnten innerhalb 12 Stunden abgesenkt werden bei normalen Kalzium und Phosphat-spiegel
- Im Vergleich zu Allopurinol war Rasburicase effektiver und schneller wirksam!

# Die Therapie mit Rasburicase ist sicher<sup>1</sup>

---

- Die meisten der dokumentierten “events” standen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder den Zytostatika
- Allergische Reaktionen traten bei 2 von 375 Pat. auf
  - Dyspnoe, respiratorische Beschwerden, Husten, Rhinitis, Ausschläge und Bronchospasmus
- Bislang keine Interaktionen bekannt
- **Einzigste Kontraindikationen:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Mangel und eine vorausgegangene Hypersensitivität reaction gegen Rasburicase

1. Critical assessment on the clinical documentation, Sanofi-Synthelabo, Inc.

# Diskussion

---

- Wie lassen sich Patienten selektionieren mit einem hohen Tumorlyse-Risiko, die von einem prophylaktischen Einsatz der Rasburicase profitieren könnten?
- Können auch niedrigere Dosierungen als die empfohlene 5-Tagestherapie gewählt werden?

# Tumorlyse bei AML

---

- 1980 – 2000 -> 614 Patienten mit AML  
Valencia, Spanien
- 101 Patienten mit Tumorlysesyndrom mit 29 klinisch relevant. TLS mit 83% Mortalität in der Induktionstherapie

- **Score: 3-P:** - Kreatinin > 1,4    **1-P** - Leukos > 25.000  
- Harnsäure > 7,5                      - LDH > 1x < 4x Norm  
- Leukos > 75.000  
- LDH > 4x Norm

- Klin. TLS: 0-3 P: 1%; 4-5 P: 9%; > 5 P: 25%

# Low-dose Rasburicase

---

- **McDonnell et al. Pharmacoth. 2006;806**  
n=11; 6mg Einzeldosis in 10/11 effektiv
- **Trifilio et al, BMT 2006;997**  
n=43 mit Hyperuric; 1 bis 2x 3mg i.v. bereits effektiv
- **Hummel et al. ASH 2005 #3332**  
n=26 hämatol. Neoplasie mit TLS und NI  
1x 3mg Einzeldosis; effektive Senkung der Hre  
und Besserung der Nierenfunktion
- **Wang et al. Acta Haematol. 2006;35**  
45 pat. mit NHL und AL und Risiko für TLS  
3 Tage Therapie in der Regel ausreichend

# Empfehlung: Therapie mit Rasburicase

---

**Rasburicase**

```
graph TD; A[Rasburicase] --> B[Therapeutisch]; A --> C[Prophylaktisch];
```

**Therapeutisch**

**Bei jedem manifesten  
Tumorlysesyndrom**

**Prophylaktisch**

**Bei hohem Risiko und  
Komorbidität, insbes. Bei  
hoher Harnsäure**

**Therapie über 3 – 4 Tage, ggf. bis 7 Tage, 0,2 mg/kg**

# Fasturtec versus Allopurinol im Rahmen der ALL-Studie

---

## Einschlusskriterien

B-ALL, Burkitt-Lymphome und andere hochmaligne NHL oder ALL

+ eines der folgenden Kriterien: große Tumormasse  
Hyperurikämie (>8mg/dl)  
Niereninsuffizienz

## Therapiearme (parallel zur Vorphase)



→ Fasturtec 0,2 mg/kg/d Tag 1-5

→ Allopurinol 300 mg/d Tag 1-5

**Ziele:** Reduzierung von Morbidität und Mortalität in der Induktionsth. und verbesserte Durchführung der nachfolgenden Therapie





Kliniken des Ortenaukreises

Klinikum  
Offenburg



*Vielen Dank!*