



Tumorlysesyndrom

Matthäus Krych
Januar 2008

Agenda : 5 Herausforderungen beim Tumorlysesyndrom

- ① Risikoeinschätzung und Prävention
Wann sind die Patienten „at risk“ für ein Tumorlysesyndrom
- ② Einsatz von Rasburicase
Wann soll Rasburicase eingesetzt werden, wann Allopurinol
- ③ Dauer der Therapie
Wie lange soll eine Therapie fortgeführt werden
- ④ Alkalisierende Therapie
Macht eine Alkalisierung Sinn ?
- ⑤ Kosten



Metabolische Veränderungen beim plötzlichen Zellzerfall

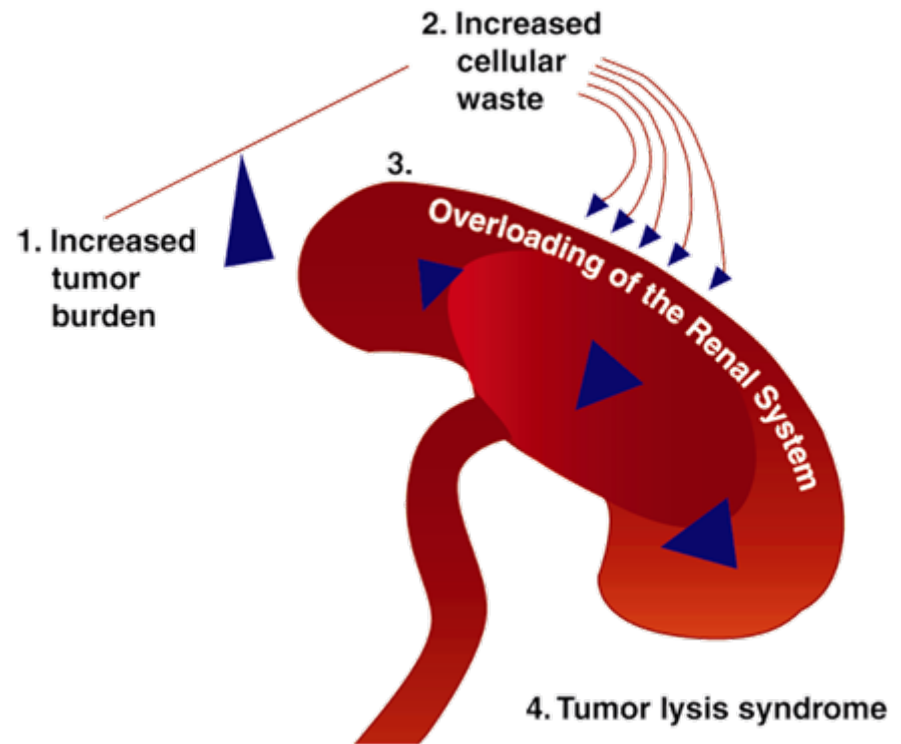
Plötzliche Freisetzung von intrazellulären Metaboliten



Hyperkaliämie
Hyperphosphatämie
Hypokalzämie
Azotämie
Hyperurikämie



GEFAHR : AKUTES NIERENVERSAGEN



Labor – Tumorlyse und klinisch manifestes Tumorlysesyndrom

Labor - Tumorlyse

Innerhalb der ersten 4 Tage der Behandlung Auftreten von:

Anstieg um 25 % von

- Phosphat

- Kalium

- Harnsäure

Abfall um 25 % von

- Kalzium

(mindestens 2)

Tumorlysesyndrom

Labor-Tumorlyse **und**

- Kreatinin $>1,5$ fach der Norm
- Lebensbedrohliche Arrhythmie

- Krämpfe

(mindestens 1)

Kalium >6 mmol/l

Kalzium $<1,5$ mmol/l



1 Risikoeinschätzung und Prävention

- Frühe Diagnose
 - Intensives **Monitoring**
 - Adäquates **Management**
- Späte Diagnose
 - Morbidität
 - Intensivbetreuung
 - Hämodialyse

Art und Stadium der Neoplasie

Umfang der Komorbidität

Art der Therapie



Unterstützende Maßnahmen

Supportive Maßnahmen

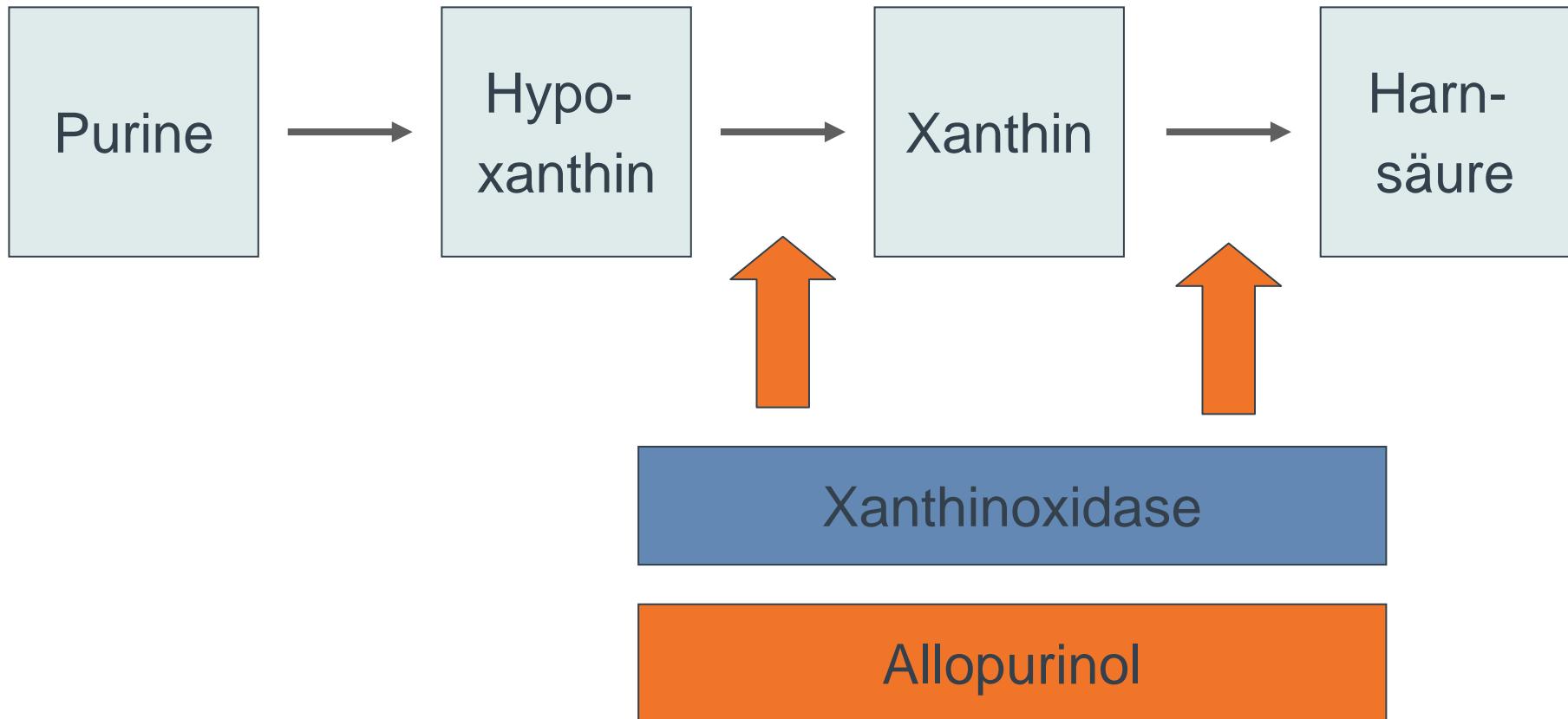
Niere schonen

Hyperurikämie - Therapie

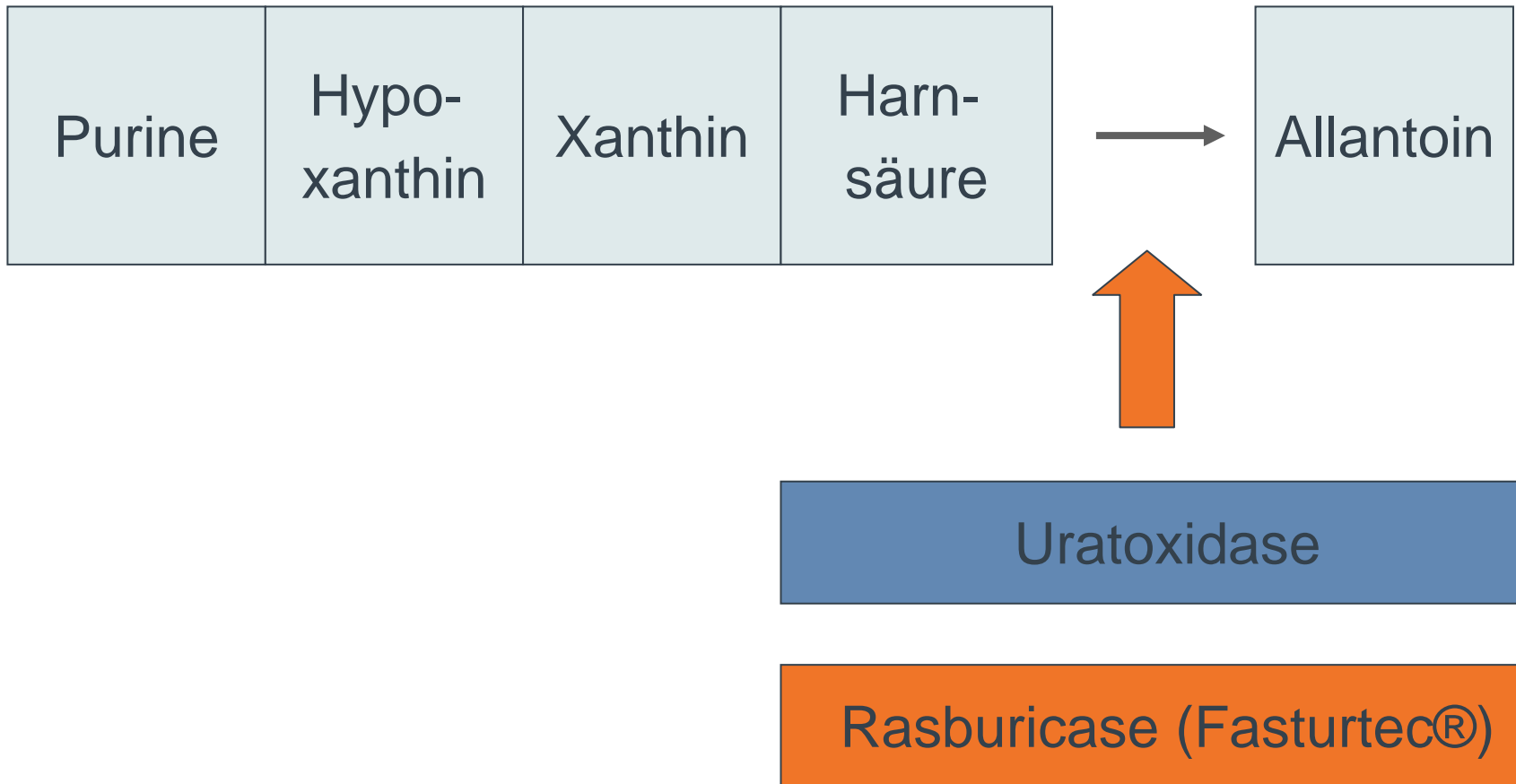
- Überwachung
 - Bilanz Gewicht Hämodynamik
- Flüssigkeitsgabe
 - Forcierte Diurese
- Laborkontrollen
 - Elektrolyte
 - Kreatinin Harnstoff
 - Kalzium
 - Phosphat
 - Harnsäure



Purinstoffwechsel



Purinstoffwechsel



② Einsatz von Rasburicase

Klinisch manifestes
Tumorlysesyndrom

Hohes Risiko

Komorbidity

- Therapie einer hämatologischen Neoplasie, aber auch eines soliden, voraussichtlich chemosensitiven Tumors mit hoher Tumorlast
- Vorbestehende Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min)
- Z. n. Nieren-Tx
- Herzinsuffizienz NYHA III/IV



Auftreten einer Dialysepflichtigkeit: Allopurinol vs. Uratoxidase

	Protokoll LMB89		Protokoll UKCCSG	POG
	Total	IV NHL/ALL	IV NHL/ALL	IV NHL/ALL
N	410	152	63	123
Urat-oxidase	JA	JA	NEIN	NEIN
Dialyse	1.7%	2.6%	16%	23%

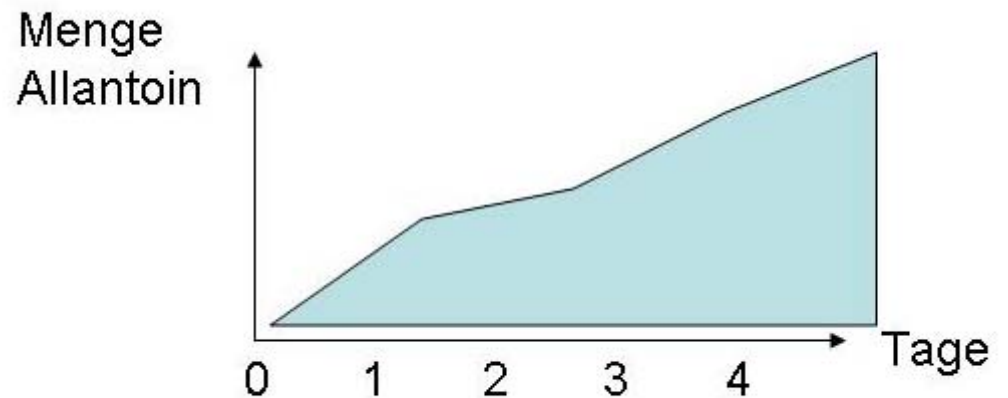
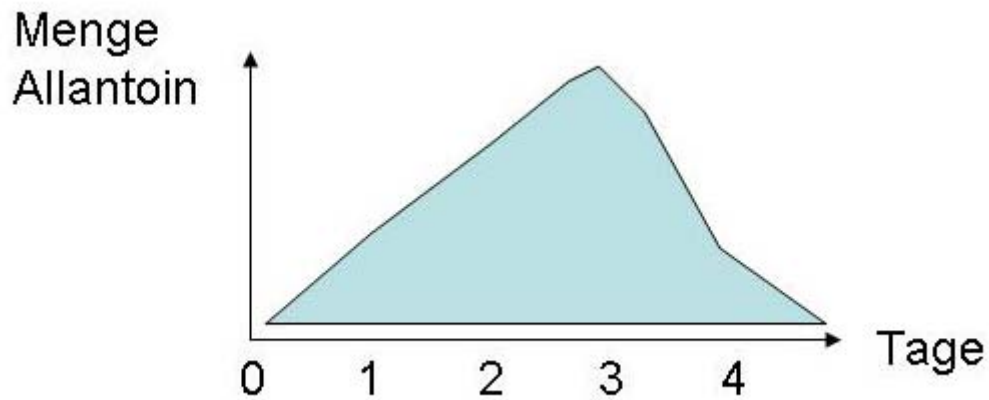


③ Dauer der Therapie: Singe Dose Rasburicase ?

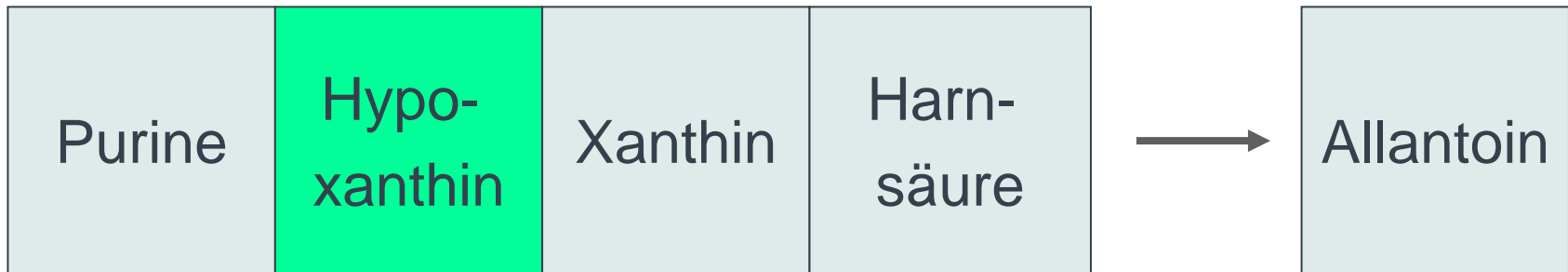
- Indikatoren die für eine Verkürzung der Therapiedauer sprechen
 - 10 von 11 Patienten haben auf eine 6 mg Dosis Rasburicase gut angesprochen (McDonnel et al. Pharmacotherapy 2006)
 - 8 von 8 Patienten haben auf eine 0,15 mg/kg Dosis gut angesprochen (Liu et al. Leukemia Res 2005)
- Indikatoren, die vor einer Verkürzung der Therapiedauer warnen:
 - 2 Exkretionsprofile



2 Sekretionsprofile bei der Tumorlyse



④ Alkalisierende Therapie



- Hypoxanthin wird im Alkalischen besser löslich
- Calciumphosphat ist im Alkalischen schlechter löslich
- Alkalisierung kann zu Kalziumphosphatausfällung und Nierenversagen führen



5 Ökonomische Aspekte

Hyperurikämie ohne Tumorlyse

672 €

Tumorlysesyndrom

7342 €

Tumorlysesyndrom & Dialyse

17706 €

R61A
Lymphom mit Dialyse

3,035

9028,79 €

R61D
Lymphom mit CC

1,723

5125,73 €



Aktuelle Studien

- Medizinische Endpunkte
 - Fasturtec bei ALL und B-NHL
- Medizinisch – ökonomische Endpunkte
 - Sekundärdatenprojekt München



Fasturtec bei ALL und B-NHL

GMALL 07/2003 GMALL Elderly			█	█	█	CYCLO	200 mg/m ²	i.v.	Tag 3-5
	█	█	█	█	█	DEXA	10 mg/m ²	p.o.	Tag 1-5
B-ALL/NHL 2002	█	█	█	█	█	CYCLO	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-5
	█	█	█	█	█	PRED	60 mg/m ²	p.o.	Tag 1-5
R	█	█	█	█	█	Fasturtec	0.2 mg/kg	i.v.	Tag 1-5
	█	█	█	█	█	Allopurinol	300 mg	p.o.	Tag 1-5
	1 2 3 4 5 Tage								



Fasturtec bei ALL : Zielkriterien

Zielkriterien

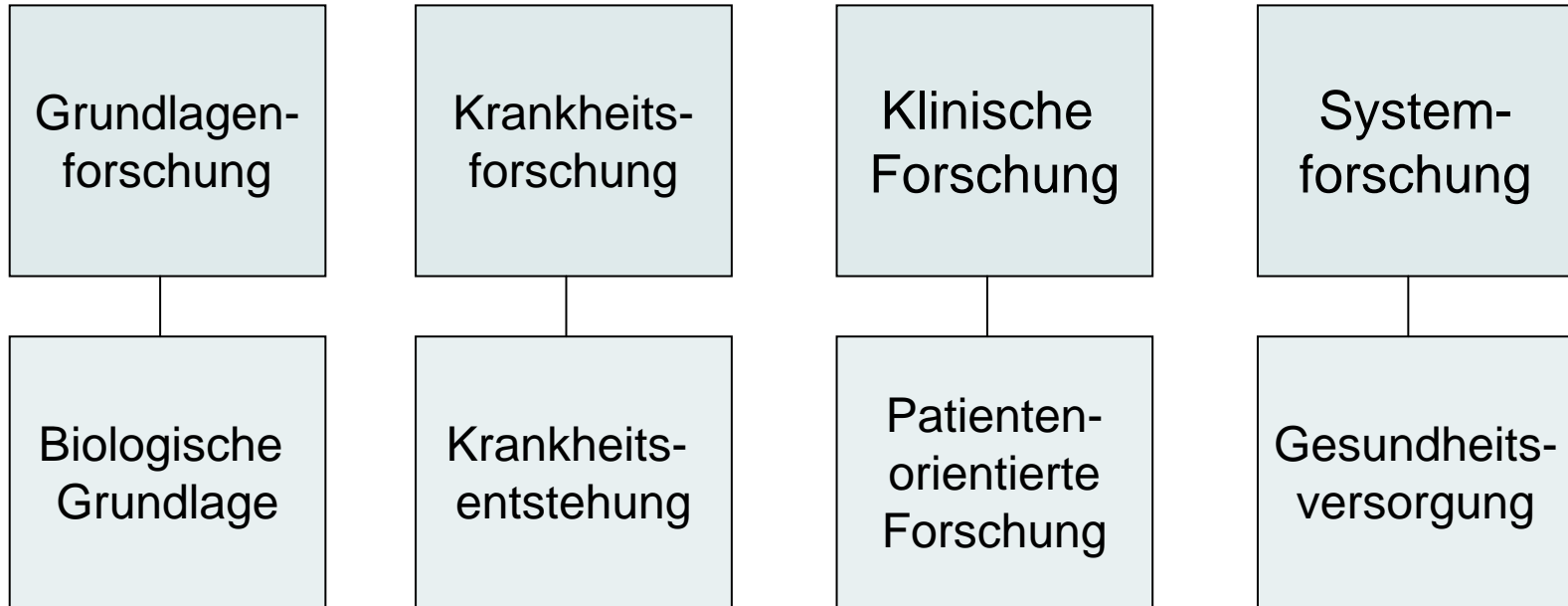
- Nierenfunktionsparameter
- Harnsäure
- Elektrolyte (Calcium, Phosphat, Kalium)
- Nebenwirkungen nach CTC in der Vorphase und den nachfolgenden Chemotherapieblöcken
- Mortalität in der Vorphase und den beiden nachfolgenden Chemotherapieblöcken
- Zeit- und Dosiscompliance der Chemotherapie
- Cross-over Rate

Daraus resultierend:

- Ansprechrate
- Inzidenz eines Tumorlyse-Syndroms



Gesundheitsforschung



Definition VF

- Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen

Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer

- Die Versorgungsforschung untersucht die letzte Stufe des Innovationstransfers in die Praxis der Patientenversorgung auf der Mikroebene – insbesondere bei Institutionen, Programmen oder einzelnen Gesundheitstechnologien

Nach : Schwarz FW, Busse E. Gesundheitssystemforschung 1998



Rasburicase Sekundärdatenprojekt

- Quantifizierung von Behandlungskosten und Beschreibung von typischen klinischen Behandlungsmustern bei Patienten, die mit Rasburicase behandelt worden sind: Eine retrospektive Sekundärdatenanalyse von Patientenakten eines deutschen Universitätsklinikums
- Kombinierte klinisch – ökonomische Auswertung



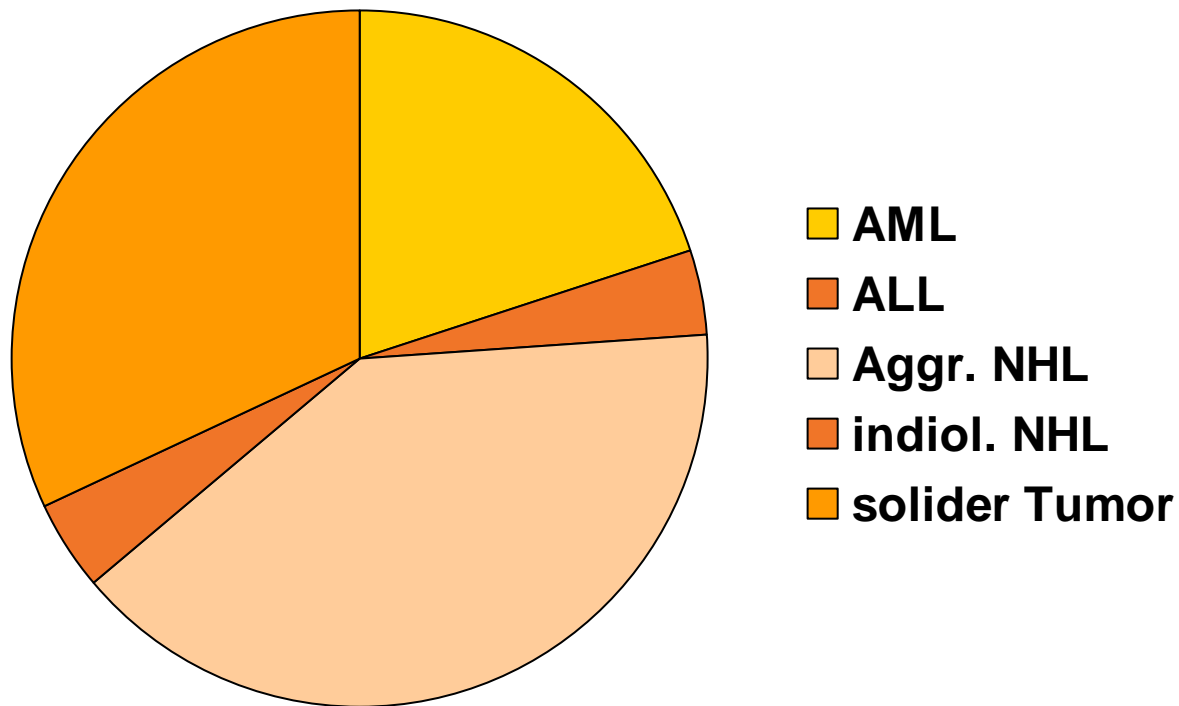
Sekundärdatenanalyse KGH

- Auswahl der Patienten
 - Konsekutive Identifikation aller Patienten eines Jahres, die Rasburicase erhalten hatten
 - Versorgungsanalyse: keine Vorgaben, Betrachtung der tatsächlichen Ist-Situation
 - 39 Patienten mit Rasburicase

Patienten	Klin. Auswertung	Ökon. Auswertung
24	+	+
5	(+)	(+)
6 Intensivtherapie	-	-
4 andere Gründe	-	-



Patientencharakteristika n=24



Single Dose Rasburicase

- 20/24 Patienten erhielten nur eine 7,5 mg Dosis Rasburicase
- 1 von 4 Patienten mit Mehrfachdosis entwickelte ein Tumorlysesyndrom, das aber kontrolliert werden konnte
- 4 von 20 Patienten mit Einfachdosis entwickelten ein manifestes Tumorlysesyndrom
- 3 von diesen 20 Patienten erhielten zudem die Einfachdosis später, erst nachdem das Tumorlysesyndrom manifest wurde
- Alle diese drei Patienten verstarben am Tumorlysesyndrom



Tumorlysesyndrom - Komplikationen

	Literatur	Projekt
Nierenfunktionseinschränkung	65 %	54 %
Hyperkaliämie	16 %	20 %
Hyperphosphatämie	14 %	37 %
Hyper <u>u</u> klazämie		4 %
Hyp <u>o</u> klazämie	17 %	25 %



Alkalisierende Therapie

- 6 von 24 Patienten erhielten eine Urinalkalisierung über einen Zeitraum von 3 oder mehr Tagen
 - Bei 3 Patienten entwickelte sich ein fatales Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen
- keine klinischen Studien für eine Alkalisierung
- keine Notwendigkeit beim Einsatz von Rasburicase
- Alkalisierung als prognostisch schlechter Parameter



⑤ Rasburicase Kosten

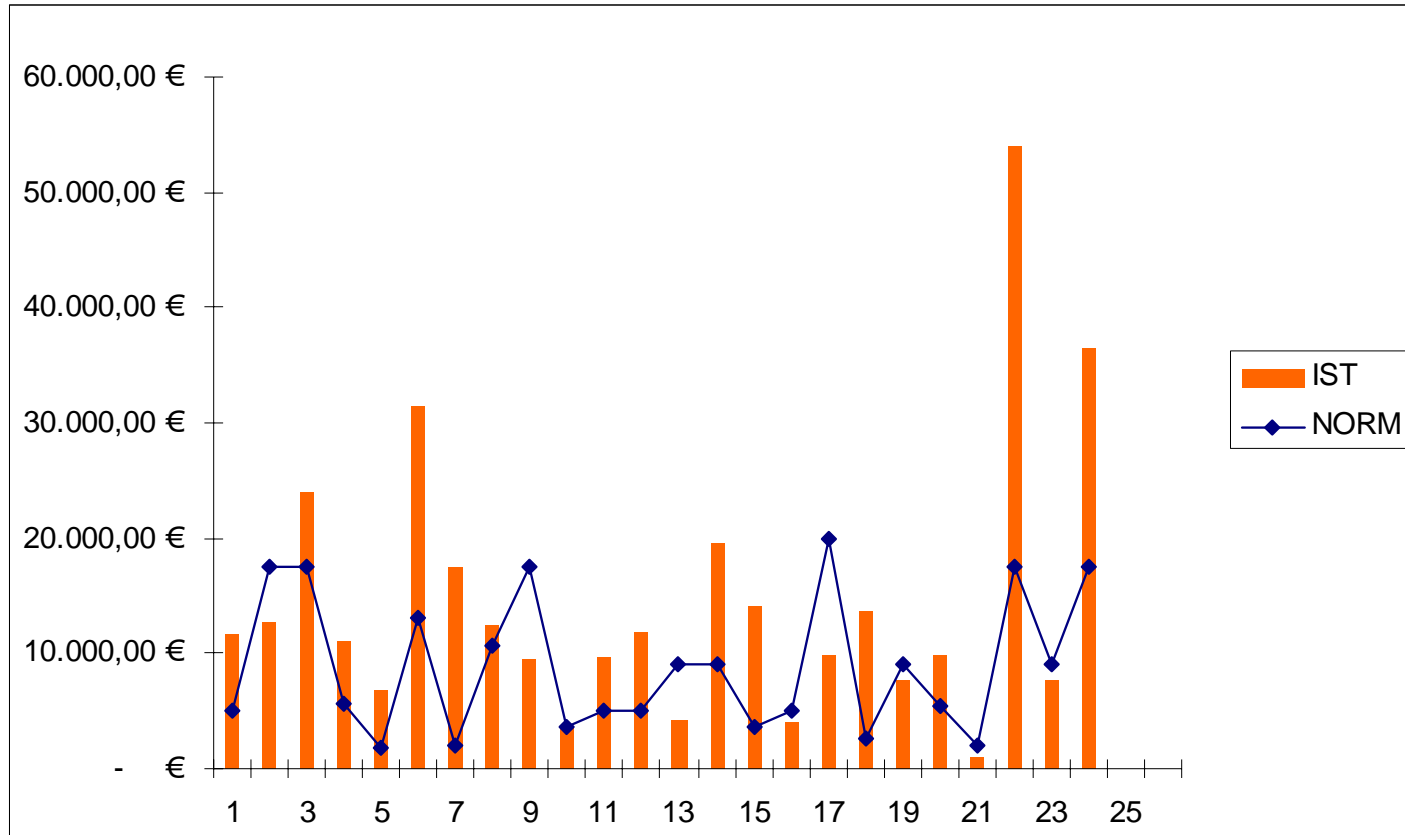
- Es sollen folgende ökonomischen Fragen beantwortet werden:
 - Wie teuer ist die initiale Behandlung von Patienten mit einem chemotherapiesensitiven Tumor?
 - Bei zyklischer Applikation: welche additiven Kosten entstehen durch die initiale Behandlung?
 - Welchen Anteil an den Gesamtkosten hat die Tumorthherapie, welchen die Überwachung, und welchen die Supportivtherapie?
 - Welchen Anteil an den Gesamtkosten hat die Gabe von Rasburicase ?



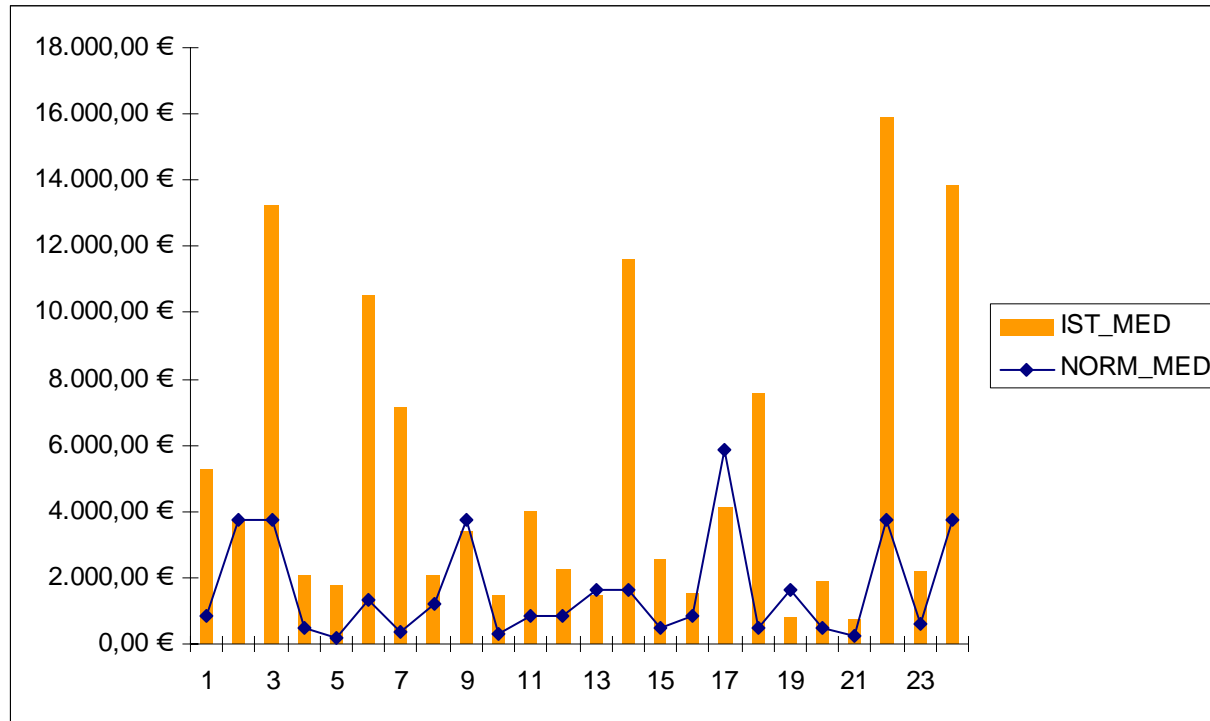
DRG Matrix

Anlage 5		Personal- kosten Ärztlicher Dienst	Personal- kosten Pflegedienst	Personal- kosten med.- techn. Dienst/ Funktions- dienst	Sachkosten Arzneimittel		Sachkosten Implantate/ Transplantate	Sachkosten übriger medizinischer Bedarf		Personal- und Sachkosten med. Infrastruktur	Personal- und Sachkosten nicht med. Infrastruktur
		1	2	3	4a	4b	5 ¹	6a	6b ¹	7	8
Normalstation	1	Pflege tage	PPR-Minuten ²	Pflege tage	PPR-Minuten ²	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	nicht relevant	PPR-Minuten ²	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Pflege tage	Pflege tage
Intensivstation	2	Gewichtete Intensivstunden	Gewichtete Intensivstunden	Gewichtete Intensivstunden	Gewichtete Intensivstunden	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung ³	Gewichtete Intensivstunden	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Intensivstunden	Intensivstunden
Dialyse- abteilung	3	Gewichtete Dialysen ⁴	Gewichtete Dialysen ⁴	Gewichtete Dialysen ⁴	Gewichtete Dialysen ⁴	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	nicht relevant	Gewichtete Dialysen ⁴	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Gewichtete Dialysen ⁴	Gewichtete Dialysen ⁴
OP-Bereich	4	Schnitt-Naht-Zeit mit GZF und Rüstzeit ⁵	nicht relevant	Schnitt-Naht- Zeit/HLM-Zeit mit GZF ⁵ und Rüstzeit ⁵	Schnitt-Naht-Zeit mit Rüstzeit ⁵	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Schnitt-Naht-Zeit mit Rüstzeit ⁵	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Schnitt-Naht-Zeit mit Rüstzeit ⁵	Schnitt-Naht-Zeit mit Rüstzeit ⁵
Anästhesie	5	Anästhesio- logiezeit ⁷ und GZF ⁸	nicht relevant	Anästhesio- logiezeit ⁷	Anästhesio- logiezeit ⁷	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	nicht relevant	Anästhesio- logiezeit ⁷	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Anästhesio- logiezeit ⁷	Anästhesio- logiezeit ⁷
Kreislaal	6	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal	nicht relevant	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	nicht relevant	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal	Aufenthaltszeit Patientin im Kreislaal
Kardiologische Diagnostik/ Therapie	7	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	nicht relevant	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog
Endoskopische Diagnostik/ Therapie	8	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	nicht relevant	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog
Radiologie	9	Punkte it. Leistungs- katalog	nicht relevant	Punkte it. Leistungs- katalog	Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Punkte it. Leistungs- katalog	Punkte it. Leistungs- katalog
Laboratorien	10	Punkte it. Leistungs- katalog	nicht relevant	Punkte it. Leistungs- katalog	Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung ⁹	Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Punkte it. Leistungs- katalog	Punkte it. Leistungs- katalog
Übrige diagnost. und therapeut. Bereiche	11	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	Ist-Verbrauch Einzelkosten- zuordnung	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog	1. Eingriffszeit 2. Punkte it. Leistungs- katalog

Kosten im Projekt - Gesamt



Kosten Projekt - Medikamente



Kosten für Supportivtherapie

1	Voriconazol	20,7
2	Caspofungin	20,2
3	Meropenem	11,1
4	Filgrastim	8,9
5	Ambisome	8,0
6	Tazobac	6,4
7	Immunglob.	6,1
8	Itraconazol	4,2
9	Cidofovir	4,0
10	Defibrotid	3,7
11	Ciprofloxacin	3,5
12	Mycophenolat	3,0
13	Zoledronat	2,3
14	Linzezolid	2,2
15	Prothrombin	1,9
16	Muromonab	1,7
17	Foscarnet	1,6
18	Lenogastim	1,5
19	Pegfilgrastim	1,4
20	Granisetron	1,3
21	Ganciclovir	1,0
22	Rasburicase	1,0

