

8 Supportiv-Therapie zur Chemotherapie

In diesem Kapitel werden Empfehlungen zum Vorgehen in einigen Standard-Situationen gegeben. Das Vorgehen im Einzelfall obliegt dem behandelnden Arzt.

8.1 Akutes Zellzerfall-Syndrom

Grundsätzliche Aspekte

1. Beim Zerfall von Lymphomzellen werden insbesondere 5 Substanzen freigesetzt, die ausschließlich über die Niere ausgeschieden werden:
 - Purin-Abbauprodukte: Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure
 - Kalium
 - Phosphat
2. Allopurinol hemmt den Abbau von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure.
3. Uratoxidase (Rasburicase ist eine rekombinant hergestellte Uratoxidase) baut Harnsäure zu wasserlöslichen Allantoin ab.
4. Bei Überschreiten des Löslichkeitsproduktes können Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure kristallisieren. Dies erfolgt in den Nierentubuli und Sammelrohren. Phosphat kann mit Calcium zu Calciumphosphat ausfallen, sowohl in den Nierentubuli als auch in der Endstrombahn der Gewebe. Die Folgen sind Oligo-/Anurie, Gewebnekrosen und Hypocalcämie.
5. Die Löslichkeit von Xanthin und Harnsäure ist im alkalischen Milieu sehr viel höher als im sauren, die Ausfällung von Phosphat mit Calcium wird dagegen im alkalischen Milieu begünstigt. Auch Hypoxanthin kann bei einem Urin-pH > 7,5 kristallisieren. Die Alkalisierung des Urins kann also auch die Ausfällung von Zellzerfall-Produkten begünstigen.
6. Liegt bereits vor Beginn der zytoreduktiven Therapie eine Erhöhung der Harnsäure, des Kaliums, des Phosphats oder des Kreatinins vor, sollen zunächst Maßnahmen zur Normalisierung dieser Laborparameter eingeleitet werden, bevor die zytoreduktive Therapie begonnen wird. Der Beginn der zytoreduktiven Therapie sollte jedoch nicht wesentlich länger als 24 Stunden hinausgeschoben werden.
7. Die wichtigste Maßnahme ist die Initiierung und Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses (100-250 ml/m²/h). Gelingt dies befriedigend, sind interventionsbedürftige metabolische Imbalancen selten.
8. Gelingt es trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Diuretika nicht, einen ausreichenden Urinfluss zu initialisieren oder aufrechtzuerhalten, müssen rechtzeitig Vorbereitungen zur Hämodialyse getroffen werden. Es liegt dann mit großer Wahrscheinlichkeit entweder eine ausgedehnte Infiltration der Nieren, eine Obstruktion der ableitenden Harnwege durch Lymphome oder eine fortgeschrittene Urat- oder Calciumphosphat-Nephropathie bzw. eine Kombination dieser pathologischen Zustände vor (siehe "Initiale Notfallsituationen", S 19).
9. Die Hyperkaliämie ist die häufigste, unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation des akuten Zellzerfall-Syndroms. Kommt es nach Einleitung der Maßnahmen zur Prävention des akuten Zellzerfall-Syndroms zu einem Anstieg des Kaliums über den Normbereich bzw. bei vorbestehender Hyperkaliämie nicht rasch zu einer abfallenden Tendenz, kann sich innerhalb von Stunden eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie entwickeln.

8.1.1 Prävention

1. Rasburicase 0,2 mg/kg KG 2-4 Tage bis Haupttumorzerfall abgeschlossen
2. a) Flüssigkeitszufuhr: 3.000-5.000 ml/m²/d (5%ige Glukose in halb-isotoner NaCl-Lösung)
b) Bilanzierung: Ausfuhr = Einfuhr – Perspiratio
c) Körpergewicht 1-2 mal täglich kontrollieren
d) Bei ungenügender Ausfuhr: Furosemid 1-10 mg/kg/d i.v.
3. Initial kein Kalium-Zusatz zur Infusion. Eine geringgradige Hypokaliämie ist unproblematisch

4. Alkalisierung des Urins: NaHCO_3 40-80 mmol/l zur Infusionslösung
(oder 100-200 mmol/m²/d als Parallelinfusion)
a) Steuerung der NaHCO_3 -Zufuhr nach Urin-pH; anzustrebender Urin-pH: 7,0
b) spezifisches Gewicht im Urin ≤ 1010 g/dl
5. Laborkontrollen: Blutbild, Na, K, Cl, Ca, Phosphat, Harnsäure, Kreatinin alle 12-24 h; in kritischen Fällen bzw. initial auch häufiger

8.1.2 Therapie von Komplikationen

Die Basis der Therapie ist das Vorgehen, wie unter Initiale Notfallsituationen, S.19 ausgeführt.

Hyperurikämie

Allgemeine Maßnahmen bei:

1. normaler Ausscheidung	Flüssigkeitszufuhr \uparrow (bis 5.000 ml/m ² /d)
2. normalem Serumphosphat	Urin-pH 7 bis 7,5 nicht konstant $> 7,5$ halten, da Gefahr der Kristallisierung von Hypoxanthin
3. erhöhtem Serumphosphat	Urin-pH 7,0

Spezifische Therapie mit Rasburicase (Uratoxidase)*

Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Begleittherapie des Rituximab-Windows • Hyperurikämie (≥ 7 mg/dl bzw. ≥ 420 $\mu\text{mol/l}$) • initial eingeschränkte Nierenfunktion • initial große Tumormasse oder Leukozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$
Dosierung	0,2 mg/kgKG/d 1 x tgl. i.v. über 30 Minuten
Nebenwirkung	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit positiver Allergianamnese ist mit akuten und verzögerten allergischen Reaktionen zu rechnen. Bei Gabe von Uratoxidase sollten die entsprechenden Notfallmedikamente am Patientenbett bereitliegen.

*Im Unterschied zu Allopurinol besteht die Wirkung der Rasburicase nicht in der Hemmung der Harnsäurebildung aus Purin-Abbauprodukten, sondern im enzymatischen Abbau der Harnsäure zu gut löslichem Allantoin. Eine zusätzliche Allopurinol-Therapie ist kontraproduktiv⁶.

Hyperkaliämie

Kalium ≥ 6 : - Hämodialyse vorbereiten
(bzw. Patient in ein Zentrum mit Möglichkeiten zur Hämodialyse verlegen)

Kalium ≥ 7 : - sofortige Hämodialyse

akute Maßnahmen

1. Hydrierung, Diurese-Steigerung (cave: ausreichende Nierenfunktion)	NaCl 0,9% 10-20 ml/kg Kurzinfusion 1h Furosemid 1-10 mg/kg/d i.v.
2. Salbutamol	Inhalation 0,1 mg/kg (1 Trpf./Lebensjahr); ggf. wiederholen (max. 10 Trpf./ED) intravenös 1-2 $\mu\text{g/kg}$ langsam i.v., ggf. DTI 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$
3. Glukose 10% + Altinsulin	1 g/kg/h Glukose + 1 I.E. Altinsulin/4g Glukose oder 100 ml Glukose 10% + 2-3 I.E. Altinsulin Bolus 2 ml/kg i.v., dann 10 ml/kg/h DTI cave: Empfehlungen 2. und 3. bewirken nur die Umverteilung von K^+ nach intrazellulär; K^+ flutet nach 2-4 Stunden in den

	Extrazellulärraum zurück, deshalb nur zur Zeitüberbrückung bis zur Dialyse einsetzen.
4. Resonium® p.o.	0,5-1 g (kein rektaler Einlauf bei Granulozytopenie)
ggf. zusätzlich	
5. Ca-Glukonat 10%	0,5-1 ml/kg i.v. langsam; cave: Bradykardie
6. NaHCO ₃ 8,4%	1-2 ml/kg i.v.; nur bei metabolischer Azidose!

Hyperphosphatämie

- Flüssigkeitszufuhr in den oberen Bereich (bis 5.000 ml/m²/24h)
- Urin-pH nicht > 7,0
- Reduzierung des exogenen und endogenen Phosphatanfalls (parenterale Ernährung), alternativ Aluminiumhydroxid p.o. 0,1 g/kg zur Bindung des Phosphats in der Nahrung
- bei Serumphosphat > 10 mg/100 ml (5 mmol/l) u./o. das Produkt Calcium × Phosphat > 6,4: Einleitung der Hämodialyse.
- bei gleichzeitig bestehender klinisch manifester Hypocalcämie:
- Ca-Glukonat 10%: 0,5-1(-2) ml/kg i.v. (**cave:** Bradykardie, Monitorüberwachung)

Hypocalcämie

- Korrektur des Calciumspiegels nur, wenn die Phosphatwerte normal sind oder klinische Symptome auftreten (**cave:** Ausfällung mit Phosphat)
- Ca-Glukonat 10%: 0,5-1(-2) ml/kg i.v. (**cave:** Bradykardie, Monitorüberwachung)
- Serummagnesium überprüfen
- bei Hypomagnesiämie: Magnesium-Sulfat 0,2-0,8 mval/kg i.v.

Oligo-/Anurie

Siehe "Initiale Notfallsituationen", S. 19.

Definition

Urinausscheidung < 50 ml/m²/h

trotz: Furosemid (10 mg/kg/d i.v.)

Flüssigkeitszufuhr 130-200 ml/m²/h.

Die "übliche" Definition Urinausscheidung < 5 ml/m²/h ist in dieser Situation nicht brauchbar. Die hohe Anflutung insbesondere von Kalium kann bei Zuwarten bis zum Erreichen dieser Definition rasch letale Werte erreichen. Die Ausscheidung muss in Relation zur Einfuhr bewertet werden.

Diagnostik

Sonographie: Harnwegsobstruktion, Niereninfiltration

Labor: Kalium, Harnsäure, Phosphat, Calcium

Urin: Harnsäure-Kristalle, Calcium-Phosphat-Kristalle

Therapie

Hämodialyse, spätestens beim Anstieg des Kaliums >6 mmol/l

Indikationen zur Hämodialyse

- Kalium > 7 mmol/l
> 6 mmol/l und ansteigende Tendenz trotz Flüssigkeitszufuhr und Diuretika
- Phosphat > 10 mg/100 ml (5 mmol/l) oder Produkt Ca x P >6,4 mmol/l
- Kreatinin > 10-facher Normwert
- Harnsäure > 10 mg/dl (600 µmol/l)
- Urinausscheidung: < 50 ml/m²/h trotz Furosemid 10 mg/kg/d
Flüssigkeitszufuhr 130-200 ml/m²/h
- beidseitige hochgradige oder vollständige Harnwegsobstruktion

8.2 Substitution von Blutbestandteilen

- Standardkonserve für Erythrozyten ist das Erythrozytenkonzentrat
- Standardkonserve für Thrombozyten sind randomisierte Thrombozytenkonzentrate, bei Nichtansprechen oder primären Transplantations-Kandidaten das Einzelspenderkonzentrat