

2017 - Svær hyperlipidæmi hos patienter med ALL (børn)- DAPHO kliniske retningslinier

Arbejdsgruppens medlemmer: Raheel Raja, Signe Sloth Mogensen, Birgitte Klug Albertsen, Peder Skov Wehner, Benjamin Ole Wolters, Thomas Leth Frandsen (tovholder)

Nedenstående retningslinjer til håndtering af hyperlipidæmi er fremlagt og vedtaget på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (DAPHO) arbejds Symposium d. 31.marts 2017

Retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

<u>Indholdsfortegnelse:</u>	Side
1.1 Baggrund	2
2.1 Diagnostik	2
2.2 Behandling	3
2.4 Komplikationer	5

1.1 Baggrund

Asparaginase og steroider kan øge triglycerider(TG) og cholesterol.

Især kombinationen kan give ekstrem hypertriglyceridæmi.

Glucokortikoider ændrer lipid profilerne ved at øge leverens kolesterol syntese mens asparaginasen især øger TG. Kombinationen øger især triglyceriderne, men også kolesterol.

TG kommer fra 2 kilder: Exogent fra kosten og endogent fra leverens VLDL syntese. Forhøjede TG skyldes enten nedsat clearance af triglyceridholdige elementer eller øget syntese af disse. TG clearer vanligtvis af endothelial cellernes lipoprotein lipase (LPL). LPL aktiviteten sænkes af asparaginase (mekanismen er ukendt). Ligeledes øges produktionen af VLDL af asparaginase

2.1 Diagnostik

Triglycerid over 20 mmol/L og/eller total Cholesterol over 10 mmol/L hos patienter med akut lymfoblastær leukæmi (ALL), der er i behandling med PEG-asparaginase og dexamethason.

Symptomer:

Hyperlipidæmi er typisk asymptomatisk. Hvis der er symptomer, drejer det sig om:

- Hovedpine
- Bensmerter
- Balancebesvær
- Træthed
- Vejtrækningsbesvær/trykken for brystet

Kliniske fund:

Den objektive undersøgelse er normal – med mindre der sideløbende er anden problematik, som f.eks. pankreatitis, thrombe eller andet.

Paraklinik:

Svær hyperlipidæmi defineres som triglycerider over 20 mmol/l og/eller total kolesterol over 10 mmol/L.

Ved svær hyperlipidæmi kan blodet være lipæmisk/hvidligt.

Ved mistanke om, eller fund af svær hyperlipidæmi bør man supplere med følgende prøver:

P-triglycerider

P-cholesteroler
HDL
LDL
ALAT

Evt. suppleret med pancreasenzym i form af - amylase og triacylglycerol lipase (lipase)

Det understreges at der ikke anbefales rutinemæssig måling af triglycerider og kolesterol, med mindre det er som en del af et projekt.

2.2 Behandling

Hos upåvirkede patienter med svær hyperlipidæmi skal der ikke behandles – ligesom der ikke er basis for at udsætte hverken PEG-Asparaginase behandling eller Steroidbehandling.

Hvis en patient har triglycerider over 20 mmol/L og/eller total Cholesterol over 10 mmol/L med samtidig påvirket almentilstand/ symptomer og/eller samtidig svær sygdom f.eks. akut pankreatitis skal patienten:

- Monitoreres for hyperlipidæmi med blodprøver dagligt indtil triglycerider igen er under 20 mmol/L og faldende samt total Cholesterol er < 10 mmol/L og faldende
- Såfremt der fortsat er triglycerider over 20 mmol/L og/eller Cholesterol over 10 mmol/L og påvirket AT, kan man behandle mere aktivt med en af nedenstående muligheder.

Der er ikke grund til at starte fedtfattig diæt – der ses ingen effekt.

Ved svært påvirket almentilstand eller ved samtidig pankreatit eller thromber kan anvendes nedenstående tiltag.

Akut

- Insulin infusion
- Heparin infusion (ufraktioneret)
- Plasmaferese

Insulin infusion:

Insulin aktiverer lipoprotein lipase, hvilket fører til en acceleration af chylomicron degradering, som igen medfører et fald i triglycerider.

Glucose/Insulin infusion opstartes med 0,1 IU/kg/time (start med at opblende hurtig-insulin i en 5 % glukose pose og juster efter BS værdier). Infusionen fortsættes indtil triglycerider er under 20 mmol/l. Hold godt øje med BS værdierne og juster. F.eks. BS målinger hver eller hver anden time.

Reducerer sammen med Heparin ganske hurtigt hypertriglyceridæmien (nær-normalisering på 2-3 dage)

Heparin:

Heparin stimulerer frigivelsen af endothel-bundet lipoprotein lipase, med et fald i cirkulerende chylomicroner til følge. Dette medfører et fald i triglycerider.

Det skal bemærkes at heparin behandling sommetider inducerer hypertriglyceridæmi. Dette skyldes at den samlede koncentration af endothel bundet lipoprotein lipase falder ved brug af heparin, med en heraf følgende stigning af triglycerider.

Det anbefales at give heparin som infusion (1000-3000 IU opblandet i 100 ml NaCl)(infunderes over 4 timer x 2 i døgnet) indtil triglycerider er under 20,0 mmol/l.

Heparin er kun indiceret ved trombocytter over $30 \times 10^9/l$ (må ikke være transfusionstrombocytter).

Plasmaferese:

Bruges når triglycerid niveauerne skal sænkes hurtigt, f.eks. hos patienter med samtidig svær pankreatitis og SIRS. Plasmaferese skal altid ordineres af vagthavende børneonkolog.

Ved fortsat svært forhøjet TG (> 20 mmol/L) og/eller Cholesterol (> 10 mmol/L) efter en symptomgivende episode

- Omega 3-fedtsyrer
- Fibrater (lopid) (forhøjede triglycerider)
- Statiner (forhøjet kolesterol)

Omega 3-fedtsyrer:

Omega-3 fedtsyrer sænker triglycerid niveauer hos patienter med hypertriglyceridæmi. Derudover er der påvist et fald i VLDL og chylomicron koncentrationer.

Patienter med svær hypertriglyceridæmi startes op med dagligt indtag af omega-3 fedtsyrer indtil deres triglycerid niveauer er sikkert under 20 mmol/l.

Fibrater:

Fibrater øger lipoprotein lipase koncentrationen, sænker hepatisk syntese af triglycerider ved induktion af af hepatisk frie fedtsyre oxidering.

Startdosis af fibrater er 200 mg dagligt. Behandlingen fortsættes indtil triglycerid er sikkert under 20 mmol/l.

Statiner:

Statiner hæmmer selektivt hydroxymethylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, som er det hastighedsbestemmende enzym i kolesterol syntesen – og sænker herved LDL og Cholesterol niveauet.

Obs GI problemer samt en mistanke om påvirkning af leukæmien (øger apoptose ved AML samt inducerer differentiering i APL)

2.3 Komplikationer

Svær hyperlipidæmi øger hos voksne risiko for akut pankreatitis. Dette skyldes formentlig at akkumuleringen af triglycerider i pancreas øger aktiviteten af pancreatisk lipase, der spalter triglyceriderne og dermed øges mængden af frie fedtsyrer i pancreas. Den øgede koncentration af frie fedtsyrer inducerer skade og iskæmi i pancreas og fører dermed til akut pankreatitis. Vi har ikke kunnet vise sammenhængen hos børn i ALL behandling, muligvis på grund af manglende power. Dog ses der tilfælde af akut pankreatit hos børn med stofskiftesygdomme med svær hypertriglyceridæmi.

Svær hypertriglyceridæmi/hypercholesterolæmi øger formentligt risikoen for mikrotromber omend denne påstand ikke er tilstrækkeligt dokumenteret.

Osteonekrose er relateret til forhøjet total kolesterol og triglycerider, men indtil videre kun i få studier. Hos teenagere med hyperlipidæmi anbefales at være særligt opmærksomme på symptomer på osteonekrose. Der foreligger ikke evidens for at foretage MR screening for osteonekrose ved hyperlipidæmi.

Ved svær hypertriglyceridæmi/hypercholesterolæmi og samtidig akut pankreatitis skal man være opmærksom på, at amylase og/eller lipase niveauerne kan være **falsk negative**.

Ved samtidig svær hypertriglyceridæmi/hypercholesterolæmi og akut pankreatitis og/eller af anden grund har svært påvirket almentilstand bør hypertriglyceridæmi behandles aktivt med en af nedenstående behandlingsmuligheder

Referencer:

- 1) Cohen,H., Bielora,B., Harats,D., Toren,A., & Pinhas-Hamiel,O. (2010) Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr.Blood Cancer*, **54**, 703-706.
- 2) Raetz,E.A. & Salzer,W.L. (2010) Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **32**, 554-563.

- 3) van den,B.H. (2011) Asparaginase revisited. *Leuk.Lymphoma*, **52**, 168-178.

- 4) Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, **Frandsen TL**, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang DC, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E; Ponte di Legno toxicity working group." Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus." *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):e231-9. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3.

- 5) Raja,R.A., Schmiegelow,K., Frandsen,T.L, (2012) Asparaginase associated Pankreatitis in Children. *Br J Haematology*, 2012 oct; (1): 18-27

- 6) Wolthers BO, Frandsen, TL, Abrahamsson J, Albertsen BK, Helt LR, Heyman M, Jónsson OG, Kõrgvee L, Lund B, Raja RA, Rasmussen KK, Taskinen M, Tulstrup MR, Vaitkevicienė GE, Yadav R, Gupta R and Schmiegelow K "Asparaginase-associated pankreatitis. A study on pheno - and genotype in the NOPHO ALL2008 protocol". *Leukemia*. 2016 Jul 25. doi: 10.1038/leu.2016.203.

- 7) Lawson,E.B, Gottschalk,M., Schiff,D.E. (2011) Insulin infusion to treat severe hypertriglyceridemia associated with pegaspargase therapy: a case report, *J Pediatr Hematol Oncol.* 33(2), e83-6.

- 8) Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud (2009) Hypertriglyceridemic Pankreatitis,:Presentation and Management, *Am J Gastroenterol*, **104**, 984-991

- 9) Ewald N, Philip D.H., Kloer H (2009) Severe hypertriglyceridemia and pankreatitis: presentation and management *Current Opinion in Lipidology*, **20**, 497-504

- 10) Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;117(8):2340-2347; quiz 2556.

- 11) Mogensen SL, Schmiegelow K, Grell K, Albertsen BK, Wehner PS, Kampmann P, Frandsen TL. Hyperlipidaemia is a risk factor for osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia 2017 Feb 16. pii: haematol.2016.160507. doi: 10.3324/haematol.2016.160507. [Epub ahead of print]