

DAPHO klinisk vejledning vedrørende akut tumorlyse syndrom

Revideret af: Tenna Ruest Haarmark Nielsen, Torjus Skajaa

Drøftet og (godkendt) på DAPHOs samarbejdssymposium Nyborg Strand 2024

Tidligere versioner:

30.05.14 ved Pernille Wendtland

Akut tumorlysesyndrom (ATLS)

ATLS er en akut livstruende tilstand, der ses ved stort cellehenfald ved visse maligne sygdomme. Henfaldet medfører stigning i plasmaniveauet af intracellulære enzymer (LDH), DNA-nedbrydningsprodukter (**urat**, xanthin, hypoxanthin, carbamid) og elektrolytter (vigtigst **kalium** og **fosfat**). Sekundært til hyperfosfatæmi kan ses **hypocalcæmi** (calcium binder til fosfat og danner krystaller) og hypomagnesiæmi. Udfældning af urat, xanthin, hypoxanthin og calcium-fosfat i nyretubuli kan give anledning til **oligo-/anuri** og medføre akut nyresvigt. Calcium-fosfatkrystaller kan desuden forårsage vævsnekrose i andre væv. Tumorlyse kan opstå spontant, men er ofte først til stede 12-72 timer efter opstart på cancerspecifik behandling (kemo-/stråleterapi eller steroidbehandling).

Ved udviklet ATLS skelnes mellem klinisk og paraklinisk TLS jf. Tabel 1:

Tabel 1: Kriterier for akut tumorlysesyndrom

Paraklinisk TLS (2 eller flere kriterier opfyldt)	Klinisk TLS
• Urat $\geq 0,476$ mmol/L eller 25% stigning i forhold til baseline • Kalium ≥ 6.0 mmol/L eller 25% stigning i forhold til baseline • Fosfat ≥ 2.1 mmol/L eller 25% stigning i forhold til baseline • Calcium ≤ 1.75 mmol/L eller 25% reduktion i forhold til baseline	• Kreatinin ≥ 1.5 xULN • Arytmier • Kramper • Død

Behandling

ATLS er farligt, men der er langt større risiko for at dø af leukæmi med høj tumorbyrde. Derfor skal bekymring for ATLS ikke unødigt udsætte behandling af leukæmi. Der henvises til instruks for hyperleukocytose (<https://dapho.dk/wp-content/uploads/2023/06/hyperleukocytose-dapho-vejledning-2023.pdf>).

Tabel 2: Risiko for akut tumorlyse syndrom

Høj Risiko	Intermediær risiko	Lav risiko
• Akut Leukæmi med leukocytal $>100 \times 10^9/l$ • Non hodgkin Lymfom og LDH $> 2 \times \text{ULN}$ • eller tumor over 10 cm • Burkitt lymfom eller Burkitt leukæmi • CML med blastkrise	• Akut Leukæmi med leukocytal $25-100 \times 10^9/l$ • Non hodgkin Lymfom og LDH $< 2 \times \text{ULN}$ • Neuroblastom stadie IV • Germ cell tumor med tumor $> 10 \text{ cm}$	• Akut Leukæmi med leukocytal $< 25 \times 10^9/l$ og LDH $< 2 \times \text{ULN}$ • CML uden blastkrise • Solide tumorer • CNS tumorer • MDS • Hodgkin Lymfom
Tilstedeværelsen af én af nedenstående øger risikoprofilen ét trin: • Urat $\geq 0,476 \text{ mmol/L}$ eller 25% stigning i forhold til baseline • Fosfat $\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ eller 25% stigning i forhold til baseline • Kreatinin $> \text{ULN}$ eller 25% stigning i forhold til baseline • LDH $> 2 \times \text{ULN}$ • Nedsat urinproduktion* Eksempel: akut leukæmi med leukocyt på 40 og s-urat > 0.476 øges fra intermediær risiko til høj risiko. *Nedsat urinproduktion: $< 50 \text{ ml/m}^2/\text{time}$ trods Furosemid (10mg/kg/døgn)		

Profylaktisk behandling

Det vigtigste er at forebygge udviklingen af svært tumorlysesyndrom. Tidspunktet og intensiteten af den forebyggende behandling afhænger af risikoen for udvikling af ATLS jf. Figur 1.

Profylakse og behandling af ATLS fremgår skematisk af figur 2, og er uspecificeret i teksten nedenfor.

Patienter i høj risiko

1) Væsketerapi

Isot. NaCl-glucose 3000 ml/m²/døgn iv (kan evt. øges til 4500 ml/m²/døgn).

Furosemid: 0,5 mg/kg/dosis (max 20 mg) eller Furosemid drop (0,2 - 0,5 mg/kg/time).

Gives ved diurese < 600 ml/m²/6 timer (ved indgift på 3000 ml/m²/døgn) eller vægtstigning > 5%.

Diuresekrav 900 ml/m²/6 timer ved indgift på 4500 ml/m²/døgn

Undgå kaliumtilskud.

Vær tilbageholdende med diuretika ved hyperleukocytose – se retningslinje for hyperleukocytose (<https://dapho.dk/wp-content/uploads/2023/06/hyperleukocytose-dapho-vejledning-2023.pdf>).

2) Rasburicase (Fasturtec®)

Dosis: 0,2 mg/kg/dosis iv over 30 min. x1-2/dgl. i 1-2 dage.

Mekanisme: Rasburicase virker ved at metabolisere urat til det mere opløselige allantoin.

Reducerer indenfor 4 timer efter indgift niveau af urat. Når der gives Rasburicase bør urat ikke kunne måles og målbar urat bør derfor gives mistanke om betydelig tumorlyse.

OBS! Rasburicase er kontraindiceret ved G6PD-mangel, idet det kan medføre svær hæmolyse. G6PD-mangel er hyppigst hos drenge fra mellemøsten/middelhavsområdet, men ses også hos piger. Kontakt Klinisk Biokemisk Afdeling for hurtig analyse af G6PD-niveau. I tilfælde af mistænkt eller verificeret G6PD-mangel gives allopurinol (se under intermediær risiko).

3) Undersøgelser

Væskeskema, (indgift = udgift + perspiratio).

Vejning, P, BT x 2 dagligt.

Tumorlyseprøver: creatinin, carbamid, Na, K, fosfat, Ca-ion, magnesium, urat x 2 dagligt indtil stabile.

Indtil 2 døgn efter rasburicase skal se-urat tages på isbad for at forhindre fortsat ex-vivo nedbrydning af urat.

Øvrige blodprøver: hæmt. status, LDH, syrebasestatus x 1 dagligt.

Ved AML: DIC-parametre.

Hvis nyrepåvirkning, forhøjet BT, abdominalt lymfom eller leukæmi med leukocyttal > 200 x 10⁹/l: UL-scanning af nyrer/urinveje mhp. afløbshindring eller nyreinvolvering.

Figur 2: Overblik over profylakse og behandlingstiltag for ATLS.

Vurder risiko for tumorlyse ud fra baseline blodprøver samt øvrige risikofaktorer jf. Skema 1

Profylakse

Høj risiko	Intermediær risiko	Lav risiko
• Isoton NaCl-glukose 3000ml/m²/døgn • Furix 0,5mg/kg/dosis ved behov • Kontrol tumorlysetal x2-4/døgn • Rasburicase (obs kontraindiceret ved G6PD mangel)	• Isoton NaCl-glukose 2-3000ml/m²/døgn • Furix 0,5 mg/kg/dosis ved behov • Kontrol tumorlysetal x2/døgn • Allopurinol • Ved stigning i urat skiftes til rasburicase (obs kontraindiceret ved G6PD mangel)	• Per os hydrering sv. t. Behov. • Kontrol tumorlysetal x1/døgn

Udvikling af tumorlyse – behandling af konkrete problemstilling

Behandling

Hyperkaliæmi (K>5,5/Stigning >25%)	Hyperfosfatæmi (>2,1 /Stigning >25%)	Hypocalcæmi (<1,75 + Symptomer)	Hyperurikæmi (>0,476/Stigning >25%)
• Telemetri ved K>6,0 • Undgå Kaliumholdige væsker. • Resonium 0,5-1g per os eller 1 g rektalt • Glucose 50 % 2 ml/kg + Actrapid 0,3 IE/kg iv over 30 min • Ved EKG-forandringer (breddeøget QRS/høj T-tak): Calciumgluconat 10% 0,5-1 ml/kg langsomt iv. + NaHCO₃ 2 mmol/kg iv. push. • K>7 (eller vedvarende >6 trods relevant behandling) => hæmodialyse	• Isoton NaCl-glukose 4500ml/m²/døgn • Dialyse: Ved P-fosfat > 5 mmol/l eller ved produktet P-Ca x P-fosfat > 6 mmol/l.	• Symptomer: Øget muskelirritabilitet med hypertoni, kræmper, langt QT-interval, pumpevigt, BT-fald, hjertestop. • Korrigeres, hvis P-fosfat ikke er forhøjet. • Hvis se-fosfat er forhøjet korrigeres kun ved symptomer på hypocalcæmi. Calciumgluconat 10 % 0,5-1 ml/kg langsomt iv (10-20 min. under skop-monitorering). • Ved hypomagnesiæmi < 0,5 mmol/l gives MgCl 0,2-0,8 mmol/kg iv over 12-24 timer.	• Isoton NaCl-glukose 4500ml/m²/døgn • Rasburicase (obs kontraindiceret ved G6PD) • Husk P-urat på is 48 efter rasburicase

Patienter i intermediær risiko

1) Væsketerapi

3000 ml/døgn isot. NaCl-glucose

Furosemid: 0,5-1 mg/kg/dosis (max 20 mg) ved diurese < 600 ml/m²/6 timer eller vægtstigning > 5%.

Undgå kaliumtilskud.

2) Allopurinol 10 mg/kg po/iv i 3 dagl. doser i 3-8 dage.

Hvis der er givet rasburicase initialt, startes allopurinol først som profylakse dagen efter rasburicasebehandlingen er ophørt.

Dosis halveres ved nyreinsufficiens.

Allopurinol seponeres hvis P-urat er < 0,20 mmol/l under fortsat kontrol af P-urat under hensyn til tumorbyrde.

3) Rasburicase (Fasturtec®) 0,2 mg/kg iv over 30 min.

Ved utilstrækkelig effekt af Allopurinol ex. ved stigning i urat kan skiftes til Rasburicase.

Gives så, som ved patienter i højrisiko (se ovenfor).

4) Undersøgelser

Tumorlyseprøver 2 gange i døgnet indtil stabile: creatinin, carbamid, Na, K, fosfat, Ca-ion, magnesium, urat.

Indtil 2 døgn efter rasburicase skal P-urat tages på isbad for at forhindre fortsat ex-vivo nedbrydning af urat.

Patienter i lav risiko

1) Væskebehandling: 2000 ml/m²/døgn iv eller po.

2) Undersøgelser: Tumorlyseprøver 1-2 gange/uge den første behandlingsuge.

3) Ved stigende urat: Allopurinol 10 mg/kg po/iv i 3 dagl. doser i 3-8 dage.

Allopurinol seponeres, hvis P-urat er < 0,20 mmol/l under fortsat kontrol af P-urat.

Behandling af komplikationer/Udvikling af ATLS

Førstevalg til behandling af ATLS er øget væskebehandling.

Forceret diurese kan øges til 4500ml/m²/dg eller 6000ml/m²/dg. Nedenfor beskrives specifikke tiltag ud fra enkelte ATLS parametre.

1) Oliguri/anuri:

Urinproduktion < 50 ml/m²/time trods furosemid 10 mg/kg/24 timer og væsketilførsel 130-200 ml/m²/t.

Kan skyldes

- udfældninger i nyretubuli,
- leukæmi- /lymfom infiltration i nyrerne
- afklemning af ureteres (akut ultralydsundersøgelse)

Behandling: kontakt altid nefrologisk bagvagt mhp. **Peritoneal-/hæmodialyse.**

Ved infiltration eller afklemning pga maligne celler kan det være kemoterapi der hurtigst bedrer nyrefunktionen.

2) **Hyperkaliæmi** kan blive livstruende.

Symptomer: paræstesier, fibrillationer og pareser, bradykardi og typiske EKG-forandringer.

Undgå kaliumholdige infusionsvæsker og kaliumholdige antibiotika.

Ved $P-K > 6$ mmol/l forbered peritonealdialyse.

Resonium 0,5 – 1 gr po. Eller 1 g rektalt opløst i 10-20 ml NaHCO_3 .

Glucose 50 % 2 ml/kg + Actrapid 0,3 IE/kg iv over 30 min. (medfører omfordeling af K intracellulært, K diffunderer tilbage extracellulært i løbet af 2-4 timer)

Ved EKG-forandringer (breddeøget QRS/høj T-tak):

Calciumgluconat 10% 0,5-1 ml/kg langsomt iv. + NaHCO_3 2 mmol/kg iv. Push.

Ved $P-K > 7$. start dialyse så hurtigt som muligt.

3) **Hyperfosfatæmi**

Hvis samtidig **hypocalcæmi** gives kun calciumtilskud ved **symptomer** på hypocalcæmi:

Calciumgluconat 10% 0,5-1 ml/kg langsomt iv (10-20 min. Under skop-monitorering).

Dialyse: Ved P-fosfat > 5 mmol/l eller ved produktet $P-Ca \times P\text{-fosfat} > 6$ mmol/l.

4) **Hypocalcæmi**

Symptomer: kan medføre øget muskelirritabilitet med tonusstigning, evt. kramper, kardiell påvirkning med langt QT-interval, pumpesvigt, BT-fald og evt. hjertestop.

EKG monitorering ved korrigeret $Ca < 1,75\text{mM}$ eller ved fald $> 25\%$ af udgangsværdi pga. Risiko for rytmeforstyrrelser.

Korrigeres, hvis P-fosfat ikke er forhøjet.

Hvis P-fosfat er forhøjet korrigeres kun ved symptomer på hypocalcæmi (da korrektion kan forårsage yderligere udfældning af calciumfosfat i nyretubuli). **Calciumgluconat 10 % 0,5-1 ml/kg langsomt iv** (10-20 min. under skop-monitorering).

Kontrollér P-Mg. Ved hypomagnesiæmi $< 0,5$ mmol/l gives MgCl 0,2-0,8 mmol/kg iv over 12-24 timer.

5) **Indikationer for dialyse (peritoneal- eller hæmo-)** (drøftes med nefrologisk bagvagt)

a) $P-K > 7$ mmol/l eller > 6 mmol/l trods væske og diuretika

b) P-fosfat > 5 mmol/l eller produktet $P-Ca \times P\text{-fosfat} > 6$ mmol/l.

c) Urinproduktion < 50 ml/ m^2 /time trods furosemid 10 mg/kg/24 timer og væsketilførsel 130-200 ml/ m^2 /t.

d) Bilateral svær eller fuldstændig urinvejsobstruktion.

Deeskalering og afbrydelse af behandling/forebyggende tiltag ved ATLS

Stillingtagen til deeskalering/afbrydelse af behandling eller profylakse ved ATLS skal i udgangspunktet ske i dagtid og efter aftale med pædiatrisk onkolog.

I forbindelse med deeskalering, skelnes mellem risiko og udviklet tumorlyse.

I tilfælde, hvor der har været iværksat profylaktiske tiltag på baggrund af en risikovurdering jf. Figur 1, men ikke har været kliniske eller parakliniske tegn på tumorlyse, kan deeskaleres ud fra samme kriterier som den initiale risikovurdering. Dette vurderes dagligt.

I tilfælde, hvor der har været kliniske eller parakliniske tegn på tumorlyse, vurderes dagligt hvorvidt der kan deeskaleres. I udgangspunktet justeres et trin ad gangen, under tæt monitorering af tumorlysetal, hvor der lægges plan for opjustering ved fornyet forværring. Der skal ses normalisering af parametre inden der overvejes at deeskalere.

Rasburicase kan ophøre når urat vedvarende er $< 0,1$, og under hensyntagen til tumorbyrde. Oftest

kun behov for få dages rasburicase.

Referencer

- 1) Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Jones et al. British Journal of Haematology, 2015, 169, 661–671.
- 2) 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. Cairo et al on behalf of the TLS Expert Panel. British Journal of Haematology 2010, 149, 578–586.
- 3) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Cairo MS, Bishop M. Br J Haematol 2004;127:3-11.
- 4) Expert consensus guidelines for the prophylaxis and management of tumor lysis syndrome in the United States: Results of a modified Delphi panel. Perissinotti et al. Cancer Treatment Reviews 120 (2023) 102603.