

# PREVENTIE EN BEHANDELING VAN TUMORLYSIS SYNDROOM

## 1 DEFINITIE

---

Syndroom van metabole stoornissen gekenmerkt door hyperuricemie, hyperkaliemie, hyperfosfatemie, hypocalciëmie en acute nierinsufficiëntie bij patiënten met een tumor met hoge celturnover.

TLS wordt meestal getriggerd door chemotherapie of prednisone, maar kan ook spontaan of na radiotherapie of immunologische behandeling ontstaan.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen Laboratorium TLS en Klinische TLS

| <b>Laboratorium diagnose van TLS</b><br>(ten minste 2 criteria < 24 uur)   | <b>Klinische diagnose van TLS</b><br>(Labo diagnose + 1 klinisch criterium)  |
|--|--|
| Urinezuur > 8mg/dL (0,475 mmol/L) *  | Acute nierinsufficiëntie (creatinine > 1.5x boven normaalwaarde of toename met > 0.3g/dL of diuresis < 0.5mL/kg/uur gedurende 6 uur)   |
| Fosfaat > 1.5mmol/L (4.5mg/dL) *   | Cardiale aritmie, plotse dood door hyperkaliëmie   |
| Kalium > 6 mmol/L *  | Cardiale aritmie, plotse dood, epilepsie, neuromusculaire hyperreactiviteit (tetanie, spierfasciculaties, paresthesie, broncho/laryngospasmen), hypotensie of hartfalen door hypocalciëmie |
| Gecorrigeerd calcium < 1.75mmol/L of calcium <sup>2+</sup> < 1.12 mmol/L * |  |

\*of 25% verandering tov baseline

### Tabel 1. Criteria voor TLS

*Adapted from Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J: Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. Kidney Blood Press Res 2020;45:645-660. doi: 10.1159/000509934*

## 2 TUMOREN GEASSOCIEERD MET TUMORLYSIS-SYNDROOM

---

Zie tabel 2 volgende blz.

| Risk                        | High  | Intermediate   | Low  |
|-----------------------------|---|--|--|
| <b>Lymfomen</b>             | Burkitt lymfoom, <u>lymfoblastic lymfoma/leukemia</u> <b>gevorderde</b> stadium en <b>vroeg stadium met LDH &gt; 2x bovengrens</b>  | Burkitt lymfoom, <u>lymfoblastic lymfoma/leukemia</u> gevorderde stadium en <b>vroeg stadium met LDH &lt; 2x bovengrens</b>  | Hodgkin, <u>kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL)</u> , folliculair lymfoom, marginale zone lymfoom, MALT lymfoom, <u>mantelcellymfoom (nonblastoide variant)</u> , cutaan T-cel lymfoom |
|                             | Volwassen T-cel lymfoom/leukemie, DLBCL, perifere T-cel lymfoom, getransformeerd lymfoom, <u>mantelcellymfoom blastoide variant: met LDH boven de bovengrens en bulky</u> | Volwassen T-cel lymfoom/leukemie, DLBCL, perifere T-cel lymfoom, getransformeerd lymfoom, <u>mantelcellymfoom blastoide variant met LDH boven de bovengrens, maar non-bulky</u>                        | Volwassen T-cel lymfoom, DLBCL, perifere T-cel lymfoom, getransformeerd lymfoom, <u>mantelcellymfoom blastoide variant met normaal LDH</u>   |
| <b>Leukemie</b>             | CLL behandeld met venetoclax en lymfeklieren > 10cm of > 5cm en absolute <u>lymfocytose</u> > 25.000/ $\mu$ L en hoog urinezuur   | CLL behandeld met <u>fludarabine, rituximab</u><br>CLL behandeld met venetoclax en lymfeklieren > 5cm of absolute <u>lymfocytose</u> > 25.000/ $\mu$ L<br>CLL met <u>leucocytose</u> > 50.000/ $\mu$ L | CLL met <50.000/ $\mu$ L (enkel behandeld met <u>alkylantia</u> )<br>CML <u>chronische fase</u>  |
|                             | AML/ALL met <u>leucocytose</u> > 100.000/ $\mu$ L<br>ALL met <u>leucocytose</u> < 100.000/ $\mu$ L en LDH > 2x bovengrens   | AML met <u>leucocytose</u> 25.000-100.000/ $\mu$ L<br>AML met <u>leucocytose</u> <25.000/ $\mu$ L en LDH > 2x de bovengrens<br>ALL met <u>leucocytose</u> < 100.000/ $\mu$ L en LDH < 2x de bovengrens | AML met <u>leucocytose</u> < 25.000/ $\mu$ L en LDH < 2x de bovengrens   |
| <b>Plasmacel-pathologie</b> | ZZ  | Plasma cell leukemie   | Multipel myeloma   |
| <b>Solide tumoren</b>       | ZZ  | Zeer chemosensitief met <u>bulky</u> en gevorderd stadium  | Meeste tumoren behalve zeer <u>chemosensitieve</u> tumoren met <u>bulky</u> en gevorderd stadium   |

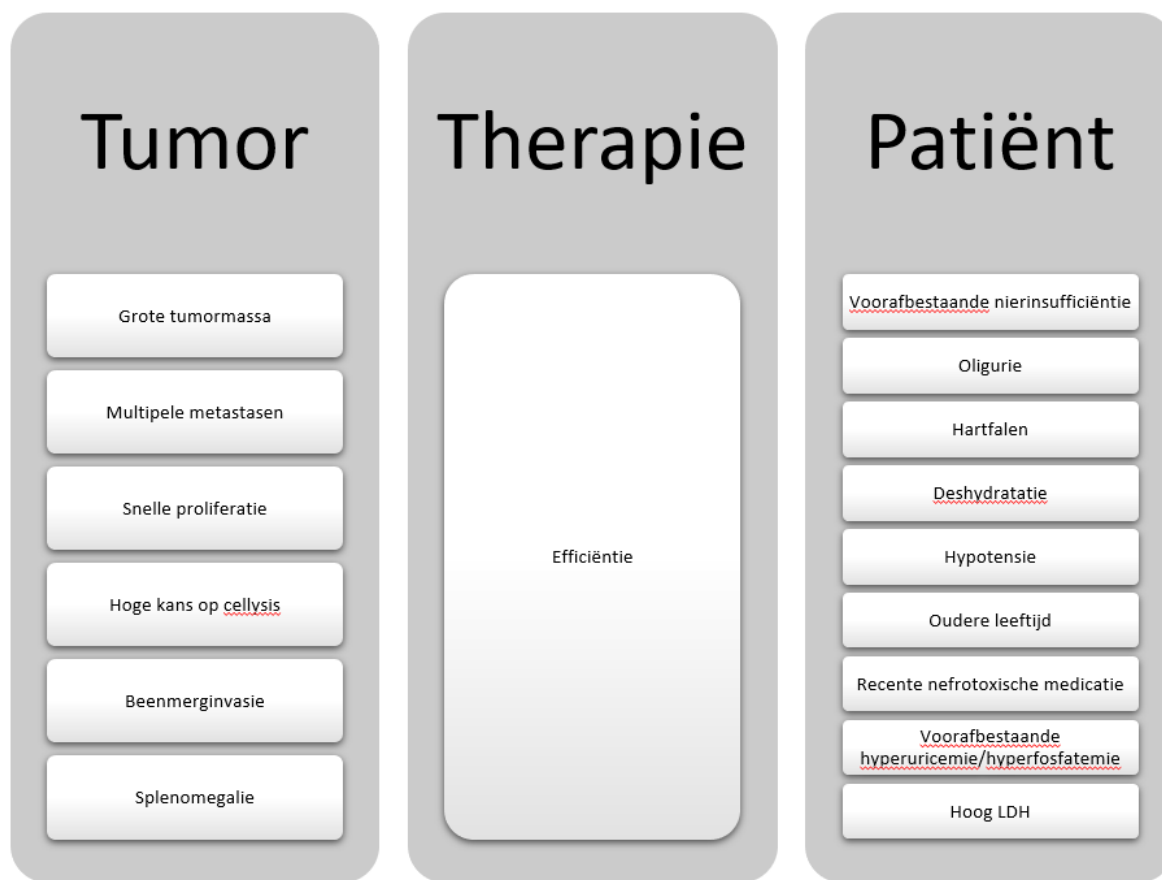
**Tabel 2. Risico op TLS per pathologie**

*Adapted from Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J: Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. Kidney Blood Press Res 2020;45:645-660. doi: 10.1159/000509934*

Goedgekeurd op MCO 30 november 2021

### 3 RISICOFACTOREN TUMORLYSIS-SYNDROOM

---



**Tabel 3. Risicofactoren voor TLS**

*Adapted from Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J: Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. Kidney Blood Press Res 2020;45:645-660. doi: 10.1159/000509934*

### 4 PREVENTIE VAN TUMORLYSIS SYNDROOM

---

#### 4.1 ALGEMEEN

Profylactische maatregelen zijn adequate PO en IV hydratatie, uraat verlagende therapie, vermijden van exogeen kalium en fosfaat en in hoog risico gevallen het overwegen van cytoreductie voor de introductie van agressieve agentia of geleidelijke dosis escalatie van deze agentia.

Profylactisch gebruik van fosfaatbinders en kaliumbinders wordt niet aangeraden.

Goedgekeurd op MCO 30 november 2021

## 4.2 URAAT ELIMINATIE BEVORDEREN

### 4.2.1 IV vocht expansie

- PO vocht intake 1.5-2.0L water / dag, bij voorkeur voorafgaand aan behandeling en bij opstart van behandeling.
- IV vocht voorafgaand aan therapie tot na afloop van behandeling.
- Lisdiuretica bij patiënten met overvulling (monitor klinisch en gewicht 1-2x/d) of met onvoldoende diurese ondanks goede vullingsstatus.
- Thiazide diuretica worden afgeraden omdat zij uraat spiegels verhogen en interageren met allopurinol.
- Urine alkaliseren met natriumbicarbonaat wordt afgeraden omdat het sterke calciumfosfaat neerslag kan veroorzaken en bij een pH van >6,5 zal de oplosbaarheid van xanthine en hypoxanthine sterk dalen, wat kan leiden tot het neerslaan van xanthine kristallen in de nieren met een obstructieve nefropathie tot gevolg. Er is geen bewezen voordeel van bicarbonaat.

### 4.2.2 Rasburicase

**Bij hoog risico op tumorlysis syndroom** komen patiënten in aanmerking voor preventieve behandeling met **Rasburicase** (uraatkinase). De risicobepaling is een klinische inschatting door de arts, waarbij tabel 2 een hulpmiddel kan zijn.

Ook igv falend beleid onder Allopurinol, intolerantie voor allopurinol.

Rasburicase is een recombinant uraatoxidase enzym die de oxidatie van urinezuur naar allantoïne katalyseert. Allantoïne is water-oplosbaar en wordt gemakkelijk renaal geklaard.

#### 4.2.2.1 Dosering:

- 0,20 mg/kg/dag intraveneus over 30min, start bij voorkeur 4 uur voor aanvang van therapie, maximaal gedurende 7 dagen.
- Single dose regimen: een eenmalige gift van 0.15mg/kg of een gift van 3mg, met op geleide van urinezuur een tweede gift, kan ook voldoende zijn.
- Geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie.
- De werking is onmiddellijk (max effect op urinezuur na 4 uur)

4.2.2.2 **Contra-indicatie:** G6PD-deficiëntie, hemolytische anemie

4.2.2.3 **Cave:** rasburicase werkt verder in vitro. Urinezuur kan enkel bepaald worden op staal waarvande tubes op voorhand gekoeld werden en op ijs naar het labo gebracht en assay uitgevoerd <4h na staalafname.

## 4.3 URAAT SYNTHESE REMMEN

### 4.3.1 Allopurinol

Inhibeert de conversie van nucleïne zuren: van hypoxanthine naar xanthine en van xanthine naar urinezuur, deze premetabolieten worden gemakkelijker geklaard door de nieren. Allopurinol verwijdert niet het bestaande urinezuur en het duurt dus enkele dagen om de concentratie urinezuur te doen dalen.

#### 4.3.1.1 Dosering

Aanbevolen dosis 300 mg dd, p.o. of I.V., één of enkele dagen voorafgaand aan de therapie en te continueren tot 7-14 dagen na behandeling of tot het risico op TLS is gedaald.

Allopurinol wordt renaal geklaard waardoor dosisaanpassing nodig is bij nierfunctiestoornis:

|                    |     |     |     |             |             |
|--------------------|-----|-----|-----|-------------|-------------|
| klaring (ml/min)   | 60  | 40  | 20  | 10          | anurie      |
| dosering (mg/dag)  | 200 | 150 | 100 | 100/2 dagen | 100/3 dagen |
| alternatief schema |     |     |     |             |             |
| klaring (ml/min)   | 30  | 10  |     |             |             |
| dosering (mg/dag)  | 200 | 100 |     |             |             |

4.3.1.2 **Cave** interactie met azathioprine, cyclofosfamide, 6-mercaptopurine.

## 4.4 CONTROLES

- Labo's met ionogram (calcium, kalium, fosfaat), nierfunctie, urinezuur, LDH
- Opvolgen gewicht en vullingsstatus
- Vochtbalans en diurese opvolgen, blaassondage overwegen
- Start monitoring voorafgaand aan de therapie en zet verder tot risico op TLS significant gedaald is.
- Frequentie 1x/dag bij low-risk, 1x/8-12h bij intermediate risk en tot 1x/4-6 uur bij high-risk.

## 5 BEHANDELING VAN TUMORLYSIS SYNDROOM

---

5.1.1 Intraveneuze hydratatie met 2-3L/m<sup>2</sup>/dag in functie van vullingstoestand/nierfunctie/diurese. Steeds urinaire verblijfsonde plaatsen.

5.1.2 Switch therapie naar rasburicase bij falen van allopurinol

5.1.3 Behandel hyperkaliëmie

- Kaliumarm dieet.
- Cardiale monitoring. Calciumgluconaat (1amp 10mL 10% eenmalig over 2-3min IV) enkel bij ECG afwijkingen.

- insuline/glucose : 10<sup>E</sup> actrapid in 50mL glucose 50% over 20min IV.
- Lokelma 3 x 10g/dag tot normaliseren van de kaliumspiegel (enkel bij nierinsufficiëntie)
- Advies nefrologie.

#### 5.1.4 Behandel hyperfosfatemie

- Beperking fosfaat intake, eliminatie uit IV infusie
- Vermijden van bicarbonaat  
Gebruik van fosfaatbinders: calciumhoudend (Renepho<sup>®</sup> 3 x 1 /dag bij de maaltijd) of niet calciumhoudende (Renvela<sup>®</sup> 2x1/dag)

#### 5.1.5 Behandel hypocalciëmie enkel zo nodig

- Resolutie vaak als serum fosfaat concentratie corrigeert.
- Behandeling kan calciumneerslag verergeren
- Indien symptomatisch: laagste dosis (calcium PO of calciumgluconaat IV) om symptomen te verlichten

#### 5.1.6 Hemodialyse zonodig - laagdrempelig overleg met nefroloog.

Hemodialyse kan snel de serum concentraties van urinezuur en fosfaat doen dalen. Snelle start van dialyse bij oligure patiënten zal de renale prognose verbeteren.