

Tumörlyssyndrom, TLS, förebyggande behandling, HEM 13566

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Bakgrund.....	2
Termer och förkortningar	2
Tecken på TLS	2
Laboratorieprover	2
Kliniska tecken	2
Risiklassificering	3
Akut myeloisk leukemi (AML)	3
Akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoblastlymfom	3
Burkittleukemi.....	3
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL).....	3
Hematologiska maligniteter vanligen som ger låg risk för TLS:	4
Förändring av riskklass vid behandlingsstart vid samtidig njursvikt eller förhöjt urat, kalium och fosfat	4
Förebyggande behandling	4
Låg risk (LR) för TLS.....	4
Intermediär risk (IR) för TLS	4
Hög risk (HR) för TLS:	4
Hantering av prov:	5
Tecken på TLS under pågående behandling	5
Avsteg från beskriven rutin	5
Referenser	5
Dokumenthistorik	6

Syfte och omfattning

Syftet med PM:et är att ge riktlinjer för förebyggande behandling av TLS och riktar sig till läkare vid sektionen för hematologi (HEM). Provhanteringen ska förmedlas till provtagande omvårdnadspersonal vid HEM.

Bakgrund

Tumörlys syndrom (TLS) är en potentiellt livshotande metabolisk komplikation som orsakas av massivt cellsönderfall. Tillståndet kan finnas redan vid diagnos av hematologiska maligniteter och solida tumörer, men uppkommer mer vanligt vid start av behandling och under de första behandlingsdygnen. Det karaktäriseras av högt urat, fosfat och kalium samt lågt calcium och ibland metabolisk acidosis. Tillståndet kan leda till bland annat njursvikt, kramper, hjärtarytmier och plötslig död.

För att värdera patientens risk att utveckla TLS behöver man väga in vilken diagnos som föreligger, laboratorieprover vid start av behandling (huvudsakligen LPK och LD), tumörbördan, sjukdomens proliferationsgrad samt planerad behandling.

Termer och förkortningar

IR	Intermediär risk
HR	Hög risk
KKF	Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset
LR	Låg risk
BoS-etikett	Etikett från Cosmic att sätta på provröret (Beställning och Svar)
TLS	Tumörlys syndrom

Tecken på TLS

Laboratorieprover

P-urat	> 480 µmol/l *
P-fosfat	> 1.45mmol/l*
P-kalium	>6 mmol/l*

*eller ≥25% stegring från ursprungsvärde

Calcium (<1,75 mmol/l eller 25% minskning från basvärde) används i vissa men inte alla kriterier för TLS varför det ej är angivet här. Hypokalcemi stärker dock misstanken. 2 eller fler laboratorieavvikelser inom perioden 3 dagar innan till 7 dagar efter cytotoxisk terapi används som diagnoskriterier.

Kliniska tecken

Njursvikt med oliguri (definierat som urinproduktion mindre än 0.5 ml/kg och timme under 6 timmar alternativt kreatinin >1.5 gånger normalvärdet) räknas som ett kliniskt symtom på TLS tillsammans med kramper, neuromuskulär irritabilitet, hjärtarytmier, hjärtsvikt på basen av hypokalcemi och plötslig död sekundärt till hyperkalemi.

Riskklassificering

Hematologiska maligniteter som ger intermediär risk (IR) eller hög risk (HR) för TLS (observera att alla sjukdomar inte är upptagna):

Akut myeloisk leukemi (AML)

- AML med LPK $<25 \times 10^9/l$ och LD $>2 \times$ normalvärdet - IR
- AML med LPK $25-100 \times 10^9/l$ - IR
- AML med LPK $>100 \times 10^9/l$ - HR

Akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoblastlymfom

- ALL med LPK $<100 \times 10^9/l$ och LD $<2 \times$ normalvärdet **och** avsaknad av bulkig sjukdom -IR
- ALL med LD $>2 \times$ normalvärdet eller bulkig sjukdom samt alla lymfoblastlymfom -HR
- ALL med LPK $>100 \times 10^9/l$ -HR

Burkittleukemi

Ger alltid hög risk för TLS.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

- Behandling innefattande **Venetoclax**.

Alla patienter oavsett risk för TLS ska följa upptitreringsschema (ramp-up) under 5 veckor med monitorering av TLS-prover vid varje doshöjning enligt schema i FASS (före dos, 6-8 timmar efter dos samt 24 timmar efter dos). Oavsett riskklassificering ska pat. vara välhydrerad under upptitrering (dricka 1,5–2 liter/dygn)

Riskklassificering för venetoclaxbehandling vid KLL:

- Lgll <5 cm och lymfocyter <25 . Kan behandlas polikliniskt med allopurinolprofylax om inte andra riskfaktorer föreligger (njursvikt etc. se nedan)
 - Lgll 5-10 cm *eller* lymfocyter >25 . Kan behandlas polikliniskt med allopurinolprofylax. Om GFR <80 ml/min överväg inläggning vid start och dosökning till 50 mg. Överväg rasburicase vid start
 - Lgll 5-10 cm *och* lymfocyter >25 alternativt Lgll >10 cm. Inläggning vid behandlingsstart och vid dosökning till 50 mg. Handläggning enligt HR med iv. vätska och rasburicase.
- Vid terapi innefattande **Obinutuzumab** bör pat. värderas som **IR** eller **HR** beroende på tumörbörda och övriga riskfaktorer (LD, krea etc).
 - Patienter behandlade med annan kemoimmunterapi (FCR och BR) bör värderas individuellt. I regel kan dessa behandlas polikliniskt med noggrann per oral hydrering och allopurinol. Vid stor tumörbörda (uttalad lymfadenopati, hepato-splenomegali och lymfocytos) bör värderas handläggning enligt IR, speciellt om andra riskfaktorer föreligger. Som regel gäller detta enbart vid första behandling. Eventuell reducerad första kurs som "debulking" kan övervägas hos dessa patienter.
 - KLL behandlad med enbart cytostatika (få patienter), idelalisib eller ibrutinib kan handläggas som låg risk för TLS. Undantag kan behöva göras för enstaka patienter med stor tumörbörda och andra riskfaktorer som behandlas med bendamustine, dessa kan behöva handläggas som IR.
 - Observera begränsad behandlingstid med allopurinol när bendamustine ges.

Hematologiska maligniteter vanligen som ger låg risk för TLS:

Myelom, MDS och KML i kronisk fas. Vanligen även hårcellsleukemi samt Mb Waldenström (undantaget patienter med hög tumörbörda som behandlas med R-Bendamustine, vilka bör värderas individuellt).

Förändring av riskklass vid behandlingsstart vid samtidig njursvikt eller förhöjt urat, kalium och fosfat

Vid samtidig kreatininstegring, oavsett om preexisterande njursvikt eller stegrad kreatinin pga. nu pågående sjukdom ELLER om antingen P-urat, P-kalium eller P-fosfat är stegrad ändras riskklassificeringen för TLS. En patient som enligt ovanstående pga. grundsjukdom fått riskgrupp IR flyttas till riskgrupp HR oavsett grundsjukdom.

Förebyggande behandling

Alkalisering av urinen rekommenderas inte oavsett riskgrupp.

Låg risk (LR) för TLS

Ingen extra hydrering behövs och inte heller rutinmässigt bruk av allopurinol.

Intermediär risk (IR) för TLS

- Hydrering 2–3 L/m² och dygn, allopurinol 300 mg (alternativt 100 mg var 8:e timme). Vätskemängd kan behöva individualiseras om till exempel hjärtsvikt föreligger.
- Övervakning dagligen gällande tecken till TLS i normalfallet med P-Na, P-K, P-krea samt P-urat.

Hög risk (HR) för TLS:

- Hydrering 3 L/m² och dygn. Vätskemängd kan behöva individualiseras om till exempel hjärtsvikt föreligger.
- Vanligen räcker en singeldos rasburicase (Fasturtec®*) vilken ges intravenöst och efterföljs av allopurinol 300 mg dagligen, start då urat är normaliserat vanligen dagen efter att rasburicase givits (dosreduktion av Allopurinol enligt FASS om njurinsufficiens). Fasturtec®* kan upprepas en gång per dag (i högst 7 dagar) under följande dygn om P-urat är förhöjt och kan övervägas om andra tecken TLS.

Fasturtec®* 3 mg som totaldos är vanligen tillräckligt. Om P-urat är >715 µmol/l rekommenderas som minst Fasturtec® 6 eller 7,5 mg som totaldos (vuxna patienter >40 kg).

Högre dosering (enligt FASS) kan även övervägas om tecken till TLS föreligger, dvs om ej behandlingen är förebyggande. Om singeldos Fasturtec ges, sker därefter dagligt övervägande om ytterligare dos ska ges när urat åter är i stigande och avgörs bla av hur hög risk för fortsatt tumörlys (kvarvarande tumörbörda) som föreligger.

*Observera att Fasturtec är kontraindicerat vid glucos-6-fosfat-dehydrogenas brist.

- Monitorering (1-) 2 gånger per dag med P-Na, P-K, P-krea, P-urat (tas på is), P-calcium samt P-fosfat (provpaket "Tumörlyssyndrom" i Cosmic). Första dygnet alltid kontroll av diures med dygnsurinmätning och avstämning minst var 6:e timme. Om Ca och Albumin initialt är derangerade kan jon-Ca övervägas.
- Antal dygn som monitorering behöver fortgå är individuellt och beror av hur snabb reduktion av tumörmassan som sker. Bedömning av LPK och LD kan användas för vägledning.

Hantering av prov

Obs! Upplys ssk om provhanteringen (ska dokumenteras av ssk i Cosmic individuell vårdplan så att alla som tar provet gör på samma sätt)!

När uratnivåer i blod övervakas efter givande av Fasturtec skall en strikt procedur följas vid hantering av prov för att undvika *ex vivo* nedbrytning. Det är viktigt att provet hos Fasturtec-patienter tas på is, kylcentrifugeras och analyseras inom 4 timmar. Provet kan tas när som helst på dygnet. Detta förfarande är nödvändigt då prov tas upp till 4 dygn efter sista dos av Fasturtec(1). Sannolikt kan provet tas utan is om omedelbar analys sker, men då det inte kan garanteras i klinisk rutin tas proverna fortsatt på is.

1. Provrör: Li-Heparin med gel
2. Märk upp provröret med BoS-etikett.
3. Kyl provröret för P-Urat (de andra behöver inte kylas) genom att ställa det i en kopp med is/vattenbad.
4. Direkt efter provtagning sätts provet ner i is/vattenbadet igen.
5. Transporteras i is/vattenbadet till KKF (får inte skickas med provlådor – gås med personligen). Säg till personalen i luckan att det är ett prov på Fasturtec-patient.

(Källa: [Provtagningsanvisningar](#) Akademiska laboratoriet samt telefonkontakt)

Tecken på TLS under pågående behandling

Om tecken, laboratoriemässiga eller kliniska, till TLS uppkommer under pågående behandling behandlas och övervakas patienten därefter enligt HR-gruppens rekommendationer oavsett ursprunglig riskgrupp. Allopurinol sätts ut, åtminstone tillfälligt då Fasturtec insätts. Högre vårdnivå kan behöva övervägas vid manifest TLS och kardiell övervakning är ofta nödvändig. Observera att hypocalcemi vanligen inte ska behandlas om den är asymtomatisk och även vid symtom ska undvikas innan hyperfosfatemi är korrigerad. Var se även Up-to-Date.

Avsteg från beskriven rutin

Vid avsteg från beskriven rutin bör orsaken dokumenteras i patientjournal i Cosmic.

Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2023-10-12 där inget annat anges.

1. Ueng S. Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2005;18(3):275-9.
2. UpToDate. Tumor lysis syndrome (TLS) prophylaxis recommendations based on TLS risk. UpToDate. 2017; Uttag från web 2020-11-05.
3. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol. 2015;26(10):2155-61.

4. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S, British Committee for Standards in H. 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. Br J Haematol. 2015;169(5):661-71.
5. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. Br J Haematol. 2011;154(1):3-13.
6. Dinnel J, Moore BL, Skiver BM, Bose P. Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy. Core evidence. 2015;10:23-38.
7. Trifilio SM, Pi J, Zook J, Golf M, Coyle K, Greenberg D, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. Bone marrow transplantation. 2011;46(6):800-5.
8. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. 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. British journal of haematology. 2010;149(4):578-86.
9. Coutsouvelis J, Wiseman M, Hui L, Poole S, Dooley M, Patil S, et al. Effectiveness of a single fixed dose of rasburicase 3 mg in the management of tumour lysis syndrome. British journal of clinical pharmacology. 2013;75(2):550-3.

[Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment - UpToDate](#)

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/akut-lymfatisk-leukemi-all/vardprogram/primar-behandling/#chapter-10-2-Forbehandling-och-profylax-mot-tumorlyssyndrom>

[Provtagningsanvisningar](#) Akademiska laboratoriet. Hämtad den 10 juni 2015 från Kvalitetshandboken nivå Hematologi _ Provtagning. Sök på Urat.

Dokumenthistorik

Författare: Heléne Hallböök.

Granskare: Mattias Mattsson, Martin Höglund, Tobias Tolf, Kristina Carlson, Merete Adegunle

- | | |
|------------|--|
| 2015-06-10 | XD523. Nytt dokument. |
| 2017-01-02 | Överförd från Centuri till DocPlus. Nytt id-nummer: DP13566. Nytt versionsnummer i historiken. |
| 2017-12-13 | Justering calcium, Riskklassificering AML, ALL, lymfoblastom, KLL, start av allopurinol vid högrisk. Uppdaterat länkar. |
| 2020-11-11 | <u>Riskklassificering</u> : Inte alla sjukdomar är upptagna. KLL: Utförligare beskrivning av behandling med venetoclax. Begränsad behandlingstid med allopurinol när bendamustine ges. Lågrisk även hårcellsleukemi, Mb Waldenström med ett undantag. <u>Förebyggande behandling</u> : Vätskemängd kan behöva individualiseras. <u>Tecken på TLS under pågående behandling</u> : Tillägg om övervakning, utsättande av allopurinol samt högre vårdnivå övervägas. Uppdaterat referens. |
| 2023-10-12 | Tillägg om diagnoskriterier. Behandlingsöverväganden för högrisk för TLS. P-Ca i stället för P-jon-Ca. Nytt provpaket "Tumörlyssyndrom". Obs hypokalcemi. Nya referenser. |