

Doel

Voorkomen van orgaanschade door tumorlysis bij hematologische patiënten.

Onderwerp

Algemeen:

Tumorlysis is een stijging van urinezuur, kalium en fosfaat door massale lysis van maligne cellen. Dit kan optreden bij agressieve tumoren met grote tumorload die worden behandeld met potente (nieuwe) medicatie. Maar ook bij zeer agressieve tumoren (ALL, LBL, Burkitt, testiscarcinoom) soms ook spontaan. Het gevolg is het neerslaan van urinezuur en calciumfosfaat in de nieren waardoor obstructie van urinewegen en een (anure) nierinsufficiëntie. Potentiële complicaties zijn: overvulling, hartritmestoornissen en nierfunctiestoornissen. Tumorlysis kan fataal verlopen.

Bij venetoclax geldt vanwege het zeer hoge risico op tumorlysis een specifieke aanpak met een eigen risicoclassificatie en eigen preventieve maatregelen, zie onder

Laboratoriumonderzoek:

Tumorlysislab is: kreatinine, kalium, calcium, fosfaat, urinezuur, bicarbonaat, LDH. Bij een intermediair risico-patiënt (zie verder) dient dit voor/na de start van de chemotherapie gecontroleerd te worden:

- Voor de start van de behandeling en daarna:
- Bij een poliklinische patiënt op dag +3 en +7.
- Bij klinische patiënten dagelijks.

Bij de diagnose tumorlysisyndroom dagelijks, in ieder geval tot een daling van het LDH.

Diagnose:

De diagnose laboratorium-tumorlysis wordt gesteld indien voldaan wordt aan de Cairo-Bishop criteria:

<u>Element</u>	<u>Waarde</u>	<u>Of toename van</u>
Urinezuur	≥0,476 mmol/L	25%
Kalium	≥6.0 mmol/L	25%
Fosfaat	≥1.45 mmol/L	25%
Calcium	≤1.75 mmol/L	25%

De diagnose klinische tumorlysis wordt gesteld indien ook sprake is van:

- een kreat-stijging tot >1,5 bovenwaarde van normaal, een kreat >0,3mg/dL of oligurie
- ritmestoornis of hartstilstand ten tijde van hyperkaliemie

Op een zich ontwikkelend tumorlysisyndroom wijzen een

- Stijging LDH, kreatinine, kalium, fosfaat, urinezuur, en
- Daling van calcium en bicarbonaat

Patiëntenpopulatie

Op basis van de onderliggende ziekte, de behandeling en een aantal risicofactoren wordt een patiënt ingedeeld in een van drie risico-categorieën: laag-risico, intermediair-risico en hoog-risico. Door de aanwezigheid van een of meer risicofactoren wordt de patiënt een categorie hoger ingeschat.

Voor venetoclax geldt een aparte risico-classificatie, zie onder.

Risicofactoren:

- Een grote tumorlast, bijv.
- "bulky" ziekte (lange as diameter >10 cm),
- leukocytengetal >50 bij leukemie,

- >50% beenmerginfiltratie.
Nierfunctiestoornis.
Verhoogd urinezuur of LDH $\geq 2x$ normaalwaarde.

Laag-risico ziekte (LRZ)

Tenzij extra risico-factor (dan geldt de ziekte als een intermediair-risico ziekte):

- CML
- Indolent NHL
- HL
- CLL en L <50 en behandeling met alleen alkylator
- MM en schema zonder carfilzomib
- MCL

Beleid: goede hydratatie.

Intermediair-risico ziekte (IRZ)

Tenzij extra risico-factoren (dan geldt de ziekte als een hoog-risico ziekte):

- CLL en behandeling middels R-FC
- DGBCL / T-cellymfoom
- MCL en verhoogd LDH
- MM en schema met carfilzomib

Beleid: goede hydratatie en allopurinol.

Hoog-risico ziekte (HRZ):

Beleid: goede hydratatie en rasburicase.

Risico-classificatie bij gebruik venetoclax bij CLL

De risico-classificatie dient voor ieder nieuw dosislevel opnieuw bepaald te worden.

Risico-classificatie	Lange as diameter grootste klier*		Lymfocytengetal**		
Laag-risico	<5 cm	EN	< 25 x 10 ⁹ /L		
Intermediair risico	≥ 5 and < 10 cm	OF	≥ 25 x 10 ⁹ /L		
Hoog-risico	≥ 5 and < 10 cm	EN	≥ 25 x 10 ⁹ /L		
	> 10 cm		Irrelevant		
	≥ 5 and < 10 cm	OF	≥ 25 x 10 ⁹ /L	EN	Klaring <80
	Irrelevant		Irrelevant		Lab TLS
	Irrelevant		Irrelevant		Klaring <50
	Irrelevant		Irrelevant		Splenomegalie ≥ 20 cm
	Irrelevant		Irrelevant		Verhoogd urinezuur

* als gemeten bij baseline-CT

** een dag voor venetoclax gemeten

Preventie

Afhankelijk van de risicoclassificatie dienen devolgende preventieve maatregelen genomen te worden. **Bij venetoclax gelden aanvullende preventieve maatregelen, zie onder.**

1. Goede hydratatie

Bij poliklinische patiënten:

- Streef naar vocht inname >2 liter/24 uur.
- Intermediair-risico patient: indien vocht inname >2 liter/24 uur niet mogelijk is, klinische opname voor hydratatie.
- Hoog-risico patient: wordt altijd opgenomen.

Bij klinische patiënten:

- *Bij laag-risico patient:* indien geen intake van >2 liter vocht/24 uur mogelijk is, infuus 0,9% NaCl tot totale vochtintake per 24 uur 2 L.
- *Bij intermediair/hoog risico:*
 - Geforceerde diurese:
 - Glucose/NaCl of NaCl 0,65% 3 liter per 24 uur
 - Bij (neiging tot) overvulling furosemide.
 - Vermijd NaCl 0,9% i.v.m. de hoge Na+ en Cl- belasting
 - Kaliumsuppletie alleen bij hypokaliëmie, cave vrijkomen van kalium bij TLS
 - Bij metabole acidose: alkaliseren
 - Bij een hoge pH kristalliseren calciumfosfaat en xanthine uit
 - Streven urine pH >7 en <7,5
 - Start met NaCl 0.65% 1,5 liter per 24 uur en NaBic 1.4% 1,5 liter per 24 uur
 - Zo nodig furosemide toevoegen en hoeveelheid NaBic aanpassen
 - Chemotherapie pas starten als urine pH > 7.0 is
 - Niet toepassen bij gebruik rasburicase

2. Allopurinol

- 300 mg 1dd, p.o. of i.v.
- Vanaf één dag vóór de chemotherapie, gedurende 7 dagen
- Dosering aanpassen bij nierfunctiestoornis op basis van klaring
 - <60 mL/min: 200 mg
 - <40 mL/min: 150 mg
 - <20 mL/min: 100 mg
 - <10 mL/min: 100 mg om de dag
 - anurie: 100 mg om de 3 dagen
- Bij allopurinol-allergie: benzbromaron (Desuric®) 100 mg 1dd
- Allopurinol mag niet met bendamustine gecombineerd worden

3. Rasburicase (Fasturtec®)

- Niet combineren met alkaliseren van de urine of toediening van bicarbonaat (leidt tot calciumfosfaat neerslag)
- Indien toediening op een bepaalde dag te verwachten is, die dag geen allopurinol.
- Contra-indicatie: zwangere vrouwen, borstvoeding, G6PD-deficiëntie.
- Dosis: eenmalig 3 mg (1 ampul).
- Vaak is een enkele dosis voldoende om het urinezuur gehalte langdurig naar zeer lage concentraties te brengen.
- Zo nodig herhalen bij onvoldoende resultaat (geen normalisatie urinezuur) of nieuwe stijging urinezuur voordat het LDH daalt (of de nierfunctie hersteld is)
- Bij mannen met een medicatie-geïnduceerde hemolytische anemie in de voorgeschiedenis of van Afro-Amerikaanse, Mediterrane of Zuidoost Aziatische afkomst: eerst G6PD-deficiëntie uitsluiten

Preventief beleid bij gebruik venetoclax

TLS risico	Laag-risico	Intermediair-risico	Hoog-risico
Klinische opname	Nee	Nee	Bij 20 mg en 50 mg dosislevel, daarna ook indien daadwerkelijk TLS is opgetreden
TLS lab	Klinisch - pre-dose - post-dose 6-8hrs - post-dose 24hrs Thuis: - pre-dose 24hrs - post-dose 2hrs - GLOW-studie: zoals bij	Als laag-risico	Klinisch - pre-dose - post-dose 6-8hrs - post-dose 24hrs - GLOW: ook post-dose 4h, 12h bij 1e 2 dosislevels Thuis: - pre-dose 24hrs - post-dose 2hrs

	Klinischepatient de 1e 2 dosislevels		- GLOW: als klinisch de 1e 2 dosislevels
Hydratie			
Oraal (>2 L/24 uur) vanaf 48 uur voor dosiswijziging tot 3 dagen nadien	Ja	Ja	Indien niet klinisch gegeven
I.v. (>2 L/24hrs)	Als oraal niet mogelijk	Als oraal niet mogelijk	Indien klinisch
Medicatie			
Allopurinol (3 dagen predose tot 7 dagen na start hoogte dosislevel)	Ja	Ja	Ja, behalve op dagen van allopurinol
Rasburicase	Nee	Nee	Ja

Let op, indien bij het predose lab afwijkingen passend bij tumorlysis gevonden worden, dienen deze voor de toediening van venetoclax gecorrigeerd te worden.

Relevante afwijkingen zijn onder andere:

- stijging kalium 0,5 ten opzichte van de vorige waarde (zelfs indien de waarde normaal is) of kalium >5,
- urinezuur >0,476,
- 25% kreat-stijging,
- fosfaat >1,615 en stijging fosfaat van >0,145,
- hypocalciemie.

Bij een interventie vanwege labafwijkingen: na 1, 2 en 4 uur lab herhalen.

Hyperkaliemie

Bij kaliumstijging van 0,5 ten opzichte van de vorige waarde (zelfs indien de waarde normaal is), dan volledig tumorlysislab herhalen:

- nogmaals 0,2 gestegen of andere aanwijzingen tumorlysis: behandel als laboratoriumtumorlysis,
- anders: meteen nogmaals controleren en daarna nogmaals na 24 uur.

Bij kalium boven normaalwaarde: beschouwen als tumorlysis.

Verhoogd urinezuur

Rasburicase 3 mg.

Kreatstijging

Start hyperhydratie.

Fosfaatstijging

Start fosfaatbinder.

Beschouw als tumorlysis tenzij na 1 uur reeds normalisatie.

Therapie

Let op: een snel stijgend kalium bij tumorlysis is een levensbedreigende situatie!

Therapie laboratorium of klinische TLS:

- Opname.
- Stop de behandeling die de tumorlysis veroorzaakt, deze mag pas herstart worden na herstel.
- Rasburicase 3 mg als beschreven bij hoog-risico profylaxe.
- Hyperhydratie als boven beschreven bij preventie bij hoog-risico patient, doel is 150-200 mL/uur mictie, <50 mL/uur niet accepteren.
- Controle vochtbalans met furosemide.
- Correctie hyperfosfatemie met fosfaatbinders: Phos-ex 2-3dd 2,2 g of CalciChew 3dd 1000 mg p.o.
- Correctie hyperkaliëmie: furosemide 20 mg i.v., Resonium 15-20 g 4-6dd, zo nodig ook 100 cc 8,4% bicarbonaat, en zo nodig ook 500 cc 10% glucose.

- Bij ernstige electrolytstoornis ritmebewaking.
- Terughoudend met suppleren calcium; alleen bij symptomatische hypocalciëmie of ECG-afwijking.
- Bij ernstige nierinsufficiëntie of extreme hyperkaliëmie/hyperfosfatemie: dialyse.
- Overleg vroegtijdig met nefroloog en/of IC-arts.
- Minstens 2-3 dd laboratoriumonderzoek, zo nodig vaker.
- Let op klinische tekenen van tumorlysis zoals koude rillingen, tachycardie, misselijkheid/braken, diarree, zweten, hypotensie, spierpijn, zwakte, paresthesien, bewustzijnsverandering, verwarring, epilepsie, dan cito lab herhalen.