

Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

Syndrom nádorového rozpadu je velmi závažná, život ohrožující komplikace léčby nádorových onemocnění. Vzniká rychlým rozpadem nádorové tkáně při protinádorové terapii, výjimečně i spontánně. Klinické projevy syndromu vyplývají z rychlého uvolnění nitrobuňkových substancí- kalia, fosforu a kyseliny močové, do krevního oběhu.

Výskyt

- Vysoké riziko: hematologické malignity - high grade non-Hodgkinovy lymfomy, akutní leukémie
- Střední a nízké riziko: další hematologické malignity, solidní nádory - testikulární nádory, malobuněčný bronchogenní karcinom, neuroblastom, karcinom prsu, choriokarcinom, meduloblastom a jiné rychle rostoucí nádory

Hlavní rizikové faktory

- malá diuréza a dehydratace
- renální insuficience nebo močová obstrukce
- zvýšená hladina kyseliny močové již před léčbou
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy
- břišní „bulky disease“ nebo jiné známky velkého nádoru

Patogeneze

Fosfáty uvolněné do cirkulace z rozpadlých buněk precipitují s kalciumem a ukládají se ve formě komplexů v měkkých tkáních. Současně vyvázáním kalcia dochází k hypokalcémii s rizikem tetanie. Depozita krystalů kalcium fosfátů a hlavně kyseliny močové vedou k poškození ledvin a mohou být příčinou až renálního selhání. Při hyperkalémii je pacient ohrožen arytmiemi až náhlou srdeční smrtí.

TLS nejčastěji vzniká 1 – 3 dny po zahájení léčby. Vzácně se může objevit již před začátkem terapie nebo krátce (do 5 dní) po ukončení. Pokud se TLS nevyvine do 72 hod od zahájení léčby, je pravděpodobnost pozdějšího rozvoje malá.

Nejčastěji vzniká při léčbě chemoterapií, radioterapií, po cílené léčbě či po chemoembolizaci. Může se vyskytnout i při kortikoterapii, hormonoterapii a vzácně k němu může dojít i spontánní nekrózou objemných nádorů.

1. Hyperurikémie

Zvýšený zánik buněk → vysoký obrat nukleových kyselin → zvýšená hladina kyseliny močové

→ v případě fyziologicky kyselého pH moče → precipitace krystalků KM v tubulech, dřeni a sběrných kanálcích ⇒ **akutní ledvinné selhání** (většinou oligurického typu)

2. Hyperfosfatémie

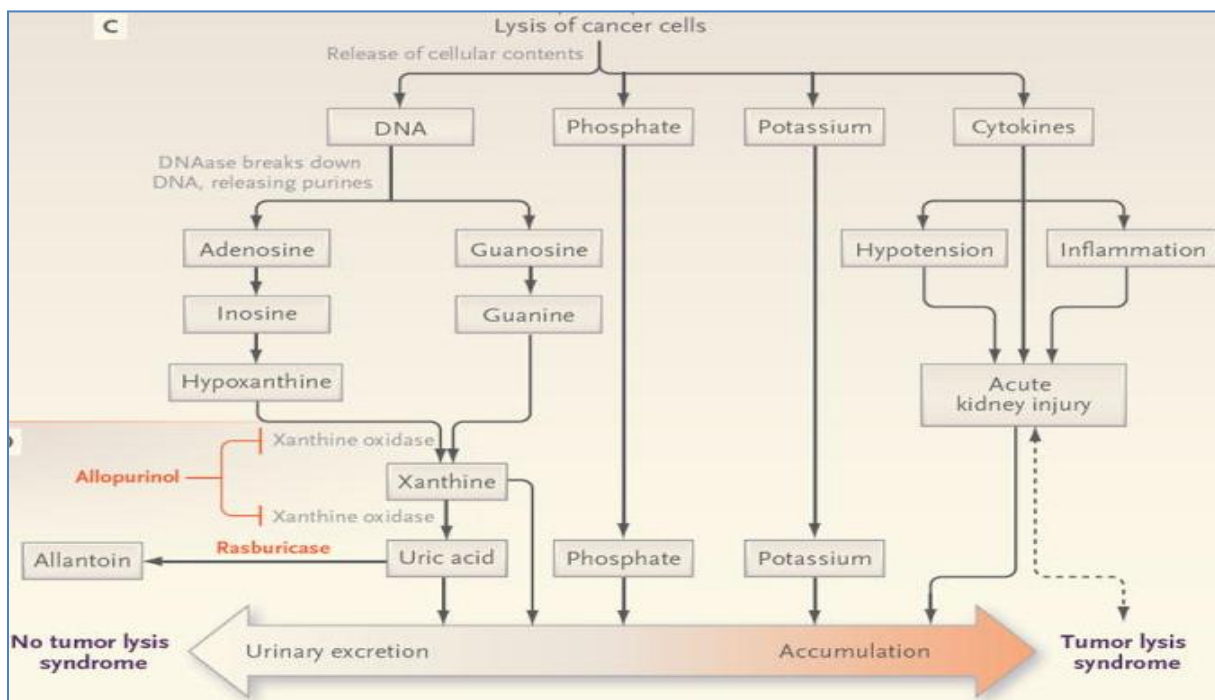
Zvýšený zánik buněk → vylití intracelulárního poolu fosfátů → vznik kalciumfosfátů →
→ sekundární hypokalcemie ⇒ *zvýšená neuromuskulární dráždivost, tetanie*
→ ukládání deposit kalciumfosfátů v ledvinných tubulech ⇒ *akutní ledvinné selhání*

3. Hyperkalémie

Zvýšený rozpad buněk → vylití intracelulárního poolu kalia → hyperkalémie
⇒ *kardiotoxicita* (bradykardie, fibrilace, hypotenze až zástava srdce v diastole)

4. Hypokalcémie

Precipitace fosfátů v měkkých tkáních → vyvázání kalcia s následnou hypokalcémií a rizikem tetanie.



Upraveno z: Scott C. Howard, et al. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-1854.

Klinické příznaky probíhajícího TLS

1. celková slabost, nechutenství a zvracení
2. postupně se rozvíjející svalová slabost, křeče, psychické změny, arytmie (příznaky vyplývají z kombinace hyperurikémie, hyperfosfatémie, hyperkalémie a hypokalcémie)

Fyzikální vyšetření a klinický nález

- pravidelný monitoring TK, p a stavu vědomí
- pravidelné monitorování EKG (změny při hypokalcémii a hyperkalémii)
- letargie, nausea, zvracení při KM 600 – 900 $\mu\text{mol/l}$

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil

Schválil:
NNLP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.

- hypertenze, poruchy vědomí při KM > 1200 $\mu\text{mol/l}$
- gangrenózní změny na kůži, iriditis, artritida při ukládání deposit kalciumfosfátu
- karmo-pedální spasmy, křeče, poruchy srdečního rytmu (bradykardie až zástava) při hypokalcémii a hyperfosfatémii

Laboratorní vyšetření

- KO+diff, urea, kreatinin, KM, Na, K, Cl, Ca, Ca^{2+} , P, Mg, AST, ALT, GMT, ALP, LD, bilirubin přímý a nepřímý, celková bílkovina a albumin, glukóza
- analýza moči: základní biochemie, vyšetření sedimentu, pH
(v případě nefyziologických hodnot renálních funkcí doplnit UZ nebo CT retroperitonea)

Terapie

Nejdůležitější je prevence. Základem terapie je hydratace.

Alkalizace moči je kontroverzní (dostupná jsou pouze experimentální data, alkalizace může podporovat ukládání deposit kalciumfosfátů do měkkých tkání, není doporučena současně s rasburikázou).

Asymptomatickou hypokalcémii neléčíme, dokud nedojde ke korekci hyperfosfatémie – hrozí riziko vzniku precipitátů kalciumfosfátů ve tkáních.

U pacientů s nízkým rizikem vzniku TLS je preferována hydratace před preventivním podáním alopurinolu.

Prevence vzniku TLS:

1. určit riziko vzniku TLS u pacienta
2. zvážit umístění pacienta na JIP
3. zajistit žilní vstup
4. v případě, že je to možné, odložit zahájení terapie do normalizace vstupních sledovaných parametrů
5. monitorovat kardiopulmonální funkce po 4 – 6 hodinách
6. pravidelně kontrolovat laboratorní hodnoty před zahájením i v průběhu terapie
7. prehydratace pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie roztoky krystaloidů v dávce 2-3 $\text{l/m}^2/\text{den}$
8. allopurinol: 300 $\text{mg/m}^2/\text{den}$ 2-3 dny před zahájením terapie
150 $\text{mg/m}^2/\text{den}$ po 4 dnech užívání
rasburikáza: v případech, kdy dávky allopurinolu nejsou dostačující
0,2 mg/kg/den v 50ml FR po dobu 30 minut
9. podpora diurézy – mannitol, furosemid, event. dopamin 2 $\mu\text{g/kg/min}$ s cílem udržení diurézy na 150ml/hod, monitorovat bilanci tekutin
10. každodenní vážení (retence tekutin)
11. alkalizace moči (pH =7): *kontroverzní!*

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil
Platnost od: 01. 11. 2016
Datum aktualizace: 01. 11. 2017
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil

Schválil:
NNLP MUDr. Igor Kiss, Ph.D.



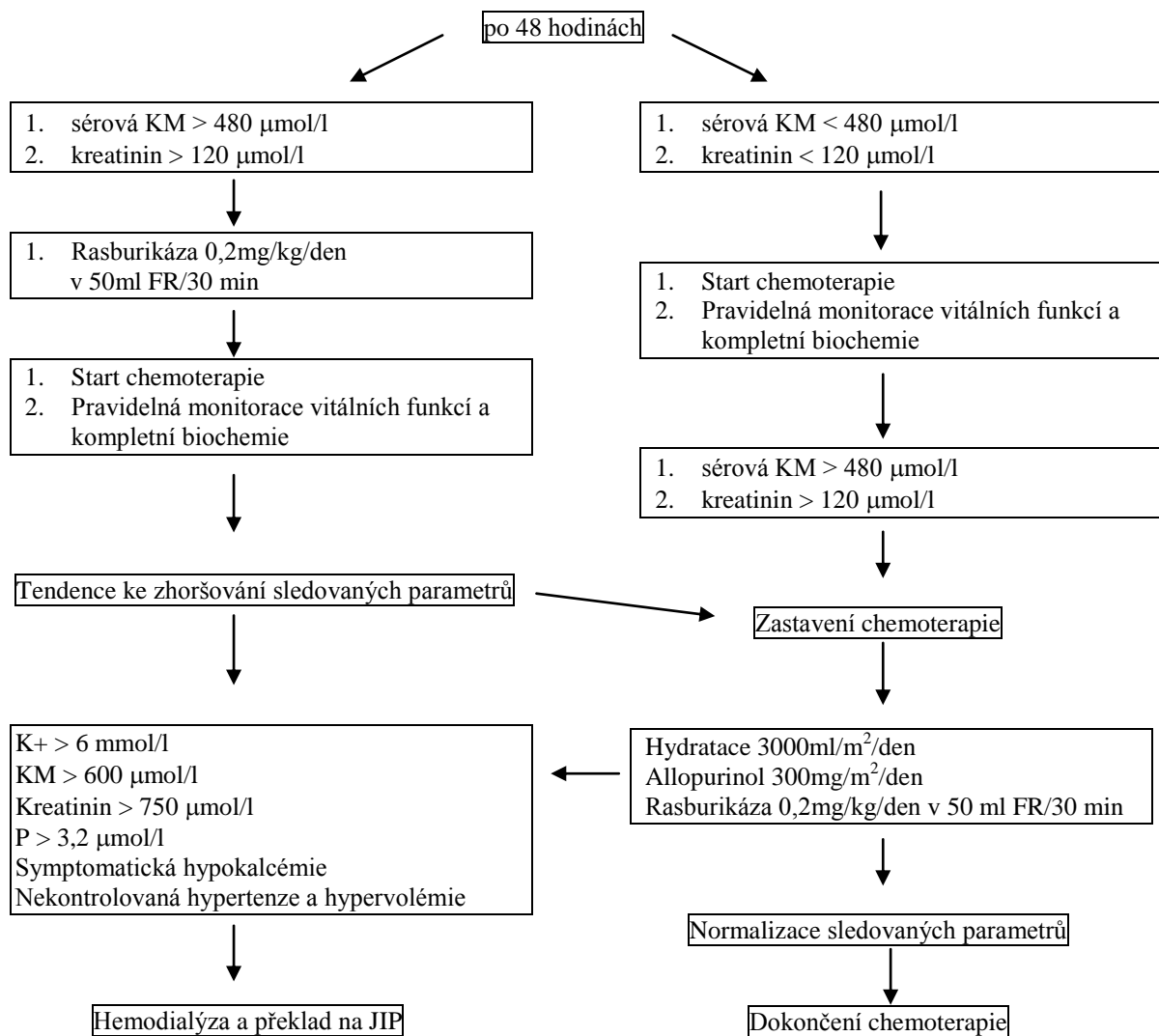
a. NaHCO_3 (50 – 100mmol na 1 liter krystaloidů)

⇒ 25 – 50ml 8,4% NaHCO_3 do 500ml FR

b. Acetazolamid 150 – 500 mg/m²

CAVE – alkalizace je skutečně účinná jen tehdy, když je pH moči kontinuálně udržováno v rozmezí pH 7 – 7,5. Příliš vysoké pH zvyšuje riziko precipitace fosfátů!

1. určit riziko u pacienta a zvážit umístění pacienta na JIP
2. zajistit žilní vstup, močový katetr, bilance tekutin, denní vážení
3. prehydratace pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie roztoky krystaloidů v dávce 3000ml/m²/den
4. allopurinol: 300mg/m²/den 2-3 dny před zahájením terapie, 150mg/m²/den po 4 dnech užívání
5. podpora diurézy (mannitol, furosemid, event. dopamin 2μk/kg/min) k udržení diurézy na 150ml/hod = 3600ml/24hod



Pokud je dialýza u pacienta s rozvíjejícím se renálním selháváním provedena včas, je velmi vysoká pravděpodobnost plné restituce renálních funkcí.

Léková skupina: antiuratika – látky uplatňující se v metabolismu kyseliny močové

Jméno	Allopurinol (Milurit) – inhibitor xantin oxidázy, blokuje vznik KM z lépe rozpustného xantinu a hypoxantinu. Nenarušuje syntézu důležitých purinů.
Dávkování pro dospělé	150-600mg/den p.o. 300 mg/m ² /den i.v.; max 900mg denně
Kontraindikace	dokumentovaná přecitlivělost
Interakce	Alkohol snižuje efekt, v interakci s aminopeniciliny způsobuje vyrážku, vit C snižuje účinnost (okyseluje pH-riziko precipitace KM), inhibuje metabolismus azathioprinu a merkaptopurinu, zvyšuje sérové koncentrace theofyllinu.
Cave	Při výskytu difusní erytematózní vyrážky.

Léková skupina: urát oxidáza – metabolizuje kyselinu močovou na rozpustné formy, prevence akutního renálního selhání

Jméno	Rasburikáza (Fasturtec) – rekombinantní forma urát oxidázy oxidující kyselinu močovou na allantoin, který je rozpustný a snadno vyloučitelný ledvinami.
Dávkování pro dospělé	0,1-0,2 mg/kg/D i.v. infúze, delší než 30 minut, po dobu 5 - 7 dní. Rychlý pokles KM se dostavu již za 4 hodiny.
Kontraindikace	dokumentová přecitlivělost, deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy
Interakce	nejsou zaznamenány
Cave	může způsobovat sekundární hemolytickou anémii vlivem peroxidu vodíku, vznikajícím při oxidaci kyseliny močové, může způsobovat methemoglobinémii a dále teploty, nauseu či zvracení

Léková skupina: Minerály – kalcium se používá při terapii arytmií vzniklých na podkladě hypokalcémie či hyperkalémie. Hyperkalémie je jedna z nejčastějších život ohrožujících komplikací, je třeba okamžitě ukončit chemoterapii a dodávku kalia. Užití kalcia nesnižuje sérové hodnoty kalia, užívá se k ochraně myokardu před zhoubným vlivem hyperkalémie, a to antagonistickým účinkem na buněčných membránách.

Jméno	<p>Kalcium – i.v. aplikace kalcium glukonátu nebo chloridu ke stabilizaci myokardiálního převodu u srdečních arytmií, zároveň ovlivňuje nervovou a svalovou činnost ovlivněním prahu akčního potenciálu</p> <p>Aplikace i.v. je indikována u závažné hyperkalémie (> 6 mmol/l), zvláště v případě změn na EKG. Preferován je kalcium chlorid pro 3x větší obsah elementárního kalcia. Použit kalcium vždy společně s jinými modalitami snižujícím hladinu draslíku!</p> <p>Kalcium chlorid 1 g = 270 mg (13,5 mmol) kalcia Kalcium gluconicum 1 g = 90 mg (4,5 mmol) kalcia</p>
Dávkování pro dospělé	<p>Kalcium chlorid 10% i.v. roztok: Hyperkalémie: 2-4 mg/kg pomalu i.v. á 6-8 h Hypokalcémie: 0,5-1 g (7-14 mmol) pomalu i.v. až 3 x denně</p>
Kontraindikace	Komorová fibrilace bez souvislosti s hyperkalémií, digitalisovou toxicitou, hyperkalcémií, renální insuficiencí, onemocnění srdce
Interakce	Použití s digoxinem může způsobit arytmiie, s thiazidy může způsobit hyperkalcémii, antagonizuje blokátory kalcia, atenolol. Nepoužívat s bikarbonáty v infúzním setu pro riziko precipitace.
Cave	pomalá aplikace, nepřekročit 0,5-1 ml/min! u renálního selhání se může objevit hyperkalcémie riziko precipitace kalcia ve tkáních při hyperfosfatémii!

Léková skupina: intracelulární transportéři kalia – natrium bikarbonát, insulin a glukóza způsobují přesun kalia do svalových buněk, i.e. způsobují pokles sérové koncentrace.

Jméno	Bikarbonát sodný – lze použít k terapii hyperkalémie i v případě, kdy není metabolická acidóza.
Dávkování pro dospělé	1 mmol/kg i.v. Lze použít v kontinuální infuzi v koncentraci 50 – 100 mmol/l FR
Kontraindikace	Alkalóza, hypernatremie, hypokalcémie, plicní kongesce, bolesti břicha neznámého původu
Interakce	Alkalizace moči může způsobit pokles sérové koncentrace lithia, tetracyklinů, chlorpropamidu, methotrexátu a salicylátů, zvyšuje hladinu amfetaminu a pseudoefedrinu, anorektik, ephedrinu, chinidinu a chininu, nemíchat s roztoky kalcia
Cave	Bikarbonát sodný používat pouze v případě dokumentované hyperkalémie, může totiž způsobit alkalózu, pokles sérového kalia, hypokalcémii a hypernatremii, pozor u renálního selhání či cirhózy, pozor na extravazaci – způsobuje nekrózu.

Jméno	Insulin a glukóza - indukují influx draslíku, efekt je okamžitý, ale pouze dočasný, proto je potřeba pokračovat v další hypokalemizující terapii
Dávkování pro dospělé	500 ml 10% glukózy s 14j HMR po dobu aspoň 1 h, nebo 50 ml 40% glukózy + 10j inzulinu jako i.v. bolus
Kontraindikace	Dokumentová přecitlivělost, hypoglykémie
Cave	Hyperthyroidismus způsobuje zvýšenou clearance insulínu, hypothyroidismus způsobuje zpoždění odpovědi

Léková skupina: iontoměnič – natrium polystyren sulfát, každý 1 mmol resonia váže na sebe 1 mmol kalía

Jméno	Resonium – vyměňuje sodík za draslík a váže draslík ve střevě, snižuje tak celkový tělesný obsah kalía, používá se v druhém stupni terapie hyperkalémie
Dávkování pro dospělé	25-50g p.o./ per rektum po 6 hodinách, pro způsobující zácpu se někdy používá se s 25-50ml sorbitolu
Kontraindikace	Dokumentová přecitlivělost, hypernatrémie
Interakce	Při současném použití aluminium karbonát a podobných antacid a hydroxidu magnesia hrozí riziko vzniku alkalózy.
Cave	U pacientů se srdečním selháváním, hypertenzí, výtaznými otoky. Může způsobovat úpornou zácpu - léčíme 10-20ml 70% sorbitolu á 2h do 1-2 vodnatých stolic denně.

Léková skupina: vazači fosfátů

Jméno	Hydroxid hlinitý , efektivní ale toxický
Dávkování pro dospělé	10ml suspense p.o. ve vodě či džusu po 2 hodinách, až 12x denně
Kontraindikace	Dokumentovaná přecitlivělost
Interakce	Snižuje efekt tetracyklinů, ranitidinu, ketokonazolu, benzodiazepinů, penicillaminu, phenothiazinů, dioxinu, indomethacinu a isoniazidu. Kortikosteroidy snižují efekt hydroxidu hlinitého.
Cave	Použití je sporné, nástup účinku je opožděný, může způsobovat GIT krvácení, při renální insuficienci se zvyšuje toxicita hlíníku

Jméno	Sevelamer (Renagel) Nevstřebávaný iontoměníč, snižuje hladinu fosfátů v séru tím, že váže fosfáty v trávicím ústrojí. Váže také žlučové kyseliny a snižuje hladinu LDL-cholesterolu v séru. Dle SPC indikován pro kontrolu hyperfosfatémie u dospělých pacientů léčených hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.
Dávkování pro dospělé	Při hladině sérových fosfátů (u pacientů neužívajících látky vázající fosfáty) 1,7-2,4mmol/l je doporučená počáteční dávka 2 tablety po 400mg 3krát denně; Při hladině fosfátů vyšší než 2,4mmol/l je doporučená počáteční dávka 3 tablety 400 mg 3krát denně; Při hladině fosfátů nad 2,9mmol/l 4 tablety 400mg 3krát denně. Hladiny sérových fosfátů je nutno sledovat a podle toho upravovat dávkování. Dávkování může kolísat mezi 1 až 10 tabletami při jednom jídle.
Kontraindikace	Hypofosfatémie, střevní obstrukce, přecitlivělost
Interakce	Renagel může ovlivnit biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků; další léčivé přípravky se doporučuje podávat alespoň jednu hodinu před Renagelem nebo 3 hodiny po něm. Při společném podávání s Renagelem byla snížena biologická dostupnost např. ciprofloxacinu, cyklosporinu a mykofenolát-mofetilu.
Cave	svědění, vyrážka, bolesti břicha, střevní obstrukce