

C.H.M. Kerskes, P.M.L.A. van den Bemt (profiel)
Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Tilburg
H.F. Croonen (interview)

Voor de behandeling van een complicatie van cytostaticatherapie wordt een stap teruggezet in de evolutie. Hyperurikemie als gevolg van tumorafbraak kan worden voorkomen en behandeld met een enzym dat een aantal zoogdieren wel bezitten, maar primaten en mensen niet meer.

Bij de mens is net als bij vogels, reptielen en primaten urinezuur het laatste afbraakproduct van purinen. Het wordt geproduceerd in de lever door oxidatie van xanthine en hypoxanthine door het enzym xanthine-oxidase.

Bij de overige zoogdieren wordt urinezuur verder afgebroken tot allantoiëne, een stof die goed oplosbaar is in water. De afbraak van urinezuur tot allantoiëne wordt bewerkstelligd door het enzym uraatoxidase (figuur 1). Dat de mens deze nuttige mogelijkheid tot afbraak van urinezuur mist, is het gevolg van een 'nonsens'-mutatie tijdens de evolutie in een deel van een gen dat codeert voor de synthese van dit enzym [1-3].

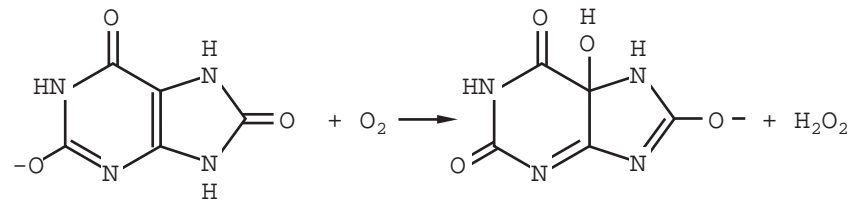
Bij hyperurikemie is sprake van een verhoogde concentratie urinezuur in het bloed. Hyperurikemie komt voor bij jicht, maar ook bij kankerpatiënten. In het eerste geval spreekt men van een primaire hyperurikemie; bij kankerpatiënten is sprake van een secundaire hyperurikemie. Hyperurikemie kan bij kankerpatiënten op twee manieren worden veroorzaakt.

- Bij patiënten met een snel voortschrijdende maligniteit worden, als gevolg van een snelle cel-*turnover*, nucleïne-zuren snel gemetaboliseerd. Van deze nucleïne-zuren zijn het de purinen die bij snel metabolisme leiden tot een toename van de concentratie van urinezuur.
- Bij patiënten die agressieve chemotherapie krijgen, is er een toename in de cellysis van tumorcellen. Hierbij worden veel purinemetabolieten uitgescheiden die worden omgezet in urinezuur.

In het tweede geval is de hyperurikemie een van de symptomen van het tumorlysis-

Figuur 1

DE OMZETTING VAN URINEZUUR IN ALLANTOÏNE DOOR HET ENZYM URAATOXIDASE



syndroom. Dit syndroom wordt veroorzaakt door snel tumorcelverval bij chemotherapie. Het wordt gekenmerkt door hyperurikemie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie en acuut nierfalen.

De gevolgen van hyperurikemie zijn afname van de nierfunctie en zelfs nierinsufficiëntie, veroorzaakt door het neerslaan van urinezuurkristallen in de niertubuli [1-3]. De gebruikelijke therapie voor deze hyperurikemie is allopurinol. Allopurinol remt het enzym xanthineoxidase, waardoor de afbraak van xanthine en hypoxanthine tot urinezuur wordt geremd. Indien allopurinol profylactisch wordt toegepast bij maligniteiten of bij een chemokuur, is de dosering 600 mg per dag vanaf 3 dagen voor de antitumorbehandeling. De dosering per keer is maximaal 300 mg.

Om de neerslag van xanthinestenen in de nieren te verminderen, moet tevens worden gezorgd voor een goede diurese. Dit wordt in de praktijk gerealiseerd door veel vocht toe te dienen, zonodig gecombineerd met diuretica. Eventueel kan de urine alkalisch gemaakt worden met natriumwaterstofcarbonaat.

Door een groter oplosbaarheidsproduct in alkalisch milieu wordt de kans op neerslag van urinezuurkristallen verkleind.

Figuur 2

TUMORLYSIS: SPONTANE OF DOOR BEHANDELING MET CYTOSTATICA GEÏNDUCEERDE DOOD VAN TUMORCELLEN

Hierbij komen onder andere urinezuur, kalium en fosfaat in grote hoeveelheden vrij. De verhoging van de urinezuurconcentratie in het bloed kan uiteindelijk leiden tot vermindering van de nierfunctie en zelfs nierfalen.



Rasburicase (Fasturtec®)

Rasburicase is geïndiceerd voor *de behandeling en de profylaxe* van acute hyperurikemie om acuut nierfalen te voorkomen. Het is geïndiceerd bij patiënten met hematologische maligniteiten met een hoge tumorlast en risico op snelle tumorlysis bij starten van chemotherapie. Rasburicase is als Fasturtec® geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

Werkingsmechanisme

Rasburicase katalyseert de enzymatische oxidatie van urinezuur naar allantoine, een wateroplosbare stof (vijfmaal zo goed als urinezuur) die gemakkelijk door de nieren wordt uitgescheiden [2, 3].

Farmacokinetiek

Rasburicase is uitsluitend voor intraveneuze infusie geregistreerd. Het is een eiwit en daarom is eiwitbinding niet te verwachten, maar wel is te verwachten dat het metabolisme gelijk zal zijn aan dat van andere eiwitten (peptidehydrolyse). Er zijn geen studies naar het metabolisme gedaan.

Na infusie van rasburicase wordt een steady state bereikt op dag 2-3.

Het distributievolume varieert van 110 tot 127 ml/kg, vergelijkbaar met het fysiologische vaatvolume.

De klaring van rasburicase is ongeveer $3,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ en de eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 19 h [2].

Bijwerkingen

Het is lastig bijwerkingen specifiek aan rasburicase toe te schrijven, omdat rasburicase als ondersteunende behandeling gelijktijdig wordt toegediend met cytoreductieve chemotherapie. Als gevolg van deze therapie en het stadium van de ziekte is een significante hoeveelheid ongewenste effecten te verwachten.

Tabel 1

ONGEWENSTE EFFECTEN IN KLINISCH ONDERZOEK, WAARSCHIJNLIJK TOE TE SCHRIJVEN AAN RASBURICASE

Bijwerking	Incidentie*
Koorts	6,8%
Misselijkheid	1,7%
Braken	1,4%
Diarree	0,9%
Hoofdpijn	0,9%
Allergische reacties	0,6%
Bronchospasmen	eenmaal graad 4
Huiduitslag	1,4%

* Incidentie van gebundelde studies, graad 3 en 4, n = 347

Ongewenste effecten die in klinisch onderzoek zijn gerapporteerd en waarschijnlijk kunnen worden toegeschreven aan rasburicase zijn weergegeven in tabel 1.

Verder wordt door de enzymatische omzetting van urinezuur in allantoine de productie van waterstofperoxide verhoogd. Hierdoor kan hemolytische anemie optreden bij risicopopulaties, zoals mensen met een G6PD-deficiëntie. In klinisch onderzoek is deze hemolytische anemie gerapporteerd bij 0,9% van de behandelde patiënten (n = 347). Van hen had 1 patiënt een G6PD-deficiëntie.

Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de veiligheid van meervoudige behandelingskuren met rasburicase (18 patiënten zonder nadelige effecten).

Interacties

Over interacties met andere geneesmiddelen zijn geen gegevens uit onderzoek bekend.

Contra-indicaties

Rasburicase mag niet gebruikt worden bij mensen die overgevoelig zijn voor uricases of een van de hulpstoffen.

Ook bij G6PD-deficiëntie en andere cellulaire metabole aandoeningen waarvan bekend is dat ze hemolytische anemie veroorzaken, is rasburicase gecontraïndiceerd.

Zwangerschap en borstvoeding

Omdat er geen onderzoek is gedaan naar de effecten van rasburicase bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, moet rasburicase niet worden gebruikt in deze groep. Experimentele dierproeven zijn lastig, aangezien dieren die gebruikt worden in standaard diermodellen endogeen uraatoxidase hebben.

Therapeutische waardebeoordeling

De registratie van rasburicase werd onderbouwd door de resultaten van vijf onderzoeken: een fase-I-onderzoek, drie fase-II-onderzoeken en een fase-III-onderzoek). In totaal zijn in deze onderzoeken 375 patiënten opgenomen (265 kinderen en 110 volwassenen). In het enige fase-III-onderzoek bij 52 kinderen werd rasburicase vergeleken met allopurinol. Hieruit is gebleken dat rasburicase een duidelijk snellere daling van de urinezuurspiegel bewerkstelligt dan allopurinol [3-6].

In dit direct vergelijkende, gerandomiseerde onderzoek tussen rasburicase en allopurinol bij kinderen met een lymfoom of met leukemie die een hoog risico hadden op tumorlysis, werd bij de rasburicasegroep een 2,6 maal zo lage blootstelling gevonden aan urinezuur als in de allopurinolgroep. De AUC_{0-96} was $7,68 \pm 4,2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}$ in de rasburicasegroep tegenover

19,74 ± 7,74 mmol · l⁻¹ · h in de allopurinolgroep (p < 0,0001) [4]. 4 uur na de eerste dosis werd een reductie van de urinezuurconcentratie in plasma gevonden van 86% in de rasburicasegroep en van 12% in de allopurinolgroep [4]. De gemiddelde tijd tot er sprake was van het onder controle zijn van de urinezuurspiegel (< 0,48 mmol/l) was 4 uur na de eerste dosis in de rasburicasegroep, tegenover 23,9 uur in de allopurinolgroep.

Het aantal patiënten was te klein om een verschil te kunnen aantonen in de frequentie van het optreden van nierfalen en dialysebehoefte. Wel is een verschil in de creatininespiegels gevonden tussen de allopurinolgroep

Rasburicase bewerkstelligt een duidelijk snellere daling van de urinezuurspiegel dan allopurinol

en de rasburicasegroep. De creatinewaarde voor iedere patiënt is uitgedrukt in het percentage ten opzichte van de normaalwaarde bij de desbetreffende leeftijd en sekse. In de rasburicasegroep daalde de zo berekende creatinewaarde van 144% bij starten van de therapie naar 102% na 4 dagen. In de allopurinolgroep steeg de creatinewaarde van 132% bij starten van de therapie naar 147% na 4 dagen. Het verschil tussen baseline en dag 4 was niet significant voor de afzonderlijke groepen.

Het bijwerkingenprofiel van rasburicase is gunstig bij een eenmalige behandelingskuur. De vorming van antilichamen voor rasburicase is bij de gebruikers aangetoond. De frequentie van het optreden hiervan en of dit consequenties heeft die de klinische toepassing van het product limiteren, zullen nader onderzocht moeten worden in grote studies. In *compassionate use trials* is hiermee wel op kleine schaal ervaring opgedaan. Totdat deze informatie bekend is, is het toepassen van meerdere behandelingskuren niet aan te raden.

Een nadeel van rasburicase is dat het alleen intraveneus gegeven kan worden. Allopurinol is in eerste instantie oraal te geven. Als dit niet mogelijk is, is op bewustheidsverklaring ook een intraveneuze vorm beschikbaar. Op het moment van bovengenoemd onderzoek werd de intraveneuze toediening van allopurinol nog onderzocht. Er is dan ook geen direct vergelijkend onderzoek gedaan tussen allopurinol intraveneus en rasburicase.

Kostenraming

De prijs van Fasturtec is absoluut gezien duurder dan allopurinol.

- Fasturtec: 1 verpakking à 3 flesjes van 1,5 mg kost € 276,-. De verpakking van 7,5 mg kost € 460,-. Bij

een behandelkuur van 7 dagen komt dit voor een gemiddelde volwassene uit op een totale prijs (van alleen het product) van € 6440,-. Voor een kind van 25 kg is dit ongeveer € 2150,-.

- Allopurinol: € 0,158 per tablet van 300 mg. Voor een volwassene komt dit uit op een totale prijs (van alleen het product) van € 2,21.

Conclusie

Rasburicase is in vergelijking met allopurinol duidelijk een potenter middel bij de bestrijding van hyperurikemie bij patiënten met hematologische maligniteiten. Urinezuurspiegels worden er sneller door verlaagd dan bij het gebruik van allopurinol. Hierdoor zou de kans op vermindering van de nierfunctie en nierinsufficiëntie in theorie afnemen. In een direct vergelijkende studie tussen allopurinol en rasburicase was het aantal patiënten echter te klein om op dit laatste punt een onderscheid te kunnen maken tussen beide middelen.

Alhoewel er in de vergelijkende studie tussen allopurinol en rasburicase wel is gekeken naar veiligheid, wordt hierop niet teruggekomen in de discussie van het desbetreffende artikel. Wel is uit studies gebleken dat rasburicase een veilig middel is bij een eenmalige behandelingskuur. De bijwerkingen zijn mild en treden niet frequent op. Er zijn echter wel gevallen van allergische reacties gemeld. Het EMEA heeft dan ook als opdracht gegeven de incidentie van deze reacties in kaart te brengen, met name ook bij meervoudige behandelingskuren.

Rasburicase scoort qua gebruikersgemak lager dan allopurinol. Het heeft als nadeel dat het als infuus gegeven moet worden gedurende 5 tot 7 dagen. Voor patiënten die zijn opgenomen voor hun chemokuur is dit een geringere belasting dan voor patiënten die hun chemokuur zouden kunnen krijgen op de dagbehandeling. Voor deze mensen is allopurinol, dat oraal gegeven kan worden, een vriendelijker middel.

De ervaring met rasburicase is nog beperkt, in tegenstelling tot de ervaring die is opgedaan met allopurinol.

Bovendien is rasburicase aanzienlijk duurder dan allopurinol als puur wordt gekeken naar de productprijs. Recentelijk is een farmaco-economische studie gepubliceerd over rasburicase bij de preventie en de behandeling van patiënten met leukemie en non-Hodgkin-lymfoom. [9]. De studie betreft een analyse voor vijf landen, waaronder Nederland. Het artikel heeft als conclusie dat rasburicase als behandeling bij deze patiëntenpopulatie een aantrekkelijk farmaco-economisch profiel heeft. Indien rasburicase wordt gebruikt als preventie, is dit profiel gunstig voor kinderen en mogelijk voor volwassenen. Als deze →



BEHANDELING NIERZIEKTEN

Patiënten blijken verschillend te reageren op medicijnen die inwerken op het renine-angiotensine-systeem (RAS), zoals ACE-remmers. Hanneke Buter testte het middel candesartan, een angiotensine-II-antagonist. Dit had bij alle patiënten een gunstig effect op de nierfunctie. De activiteit van het RAS is overdag het grootst. ACE-remmers en renineremmers bleken dan ook overdag een groter effect te hebben op eiwitverlies in de urine dan 's nachts. Voor een optimaal effect moet men de medicatie zo toedienen dat men ook het nachtelijk eiwitverlies behandelt. De medicatie heeft het grootste effect wanneer de patiënt zoutarm eet of plastabletten gebruikt. Buter ontdekte tevens dat de cholesterolspiegels van patiënten met diabetes en microalbuminurie daalden na behandeling met een AII-antagonist. Ze promoveerde op 1 oktober 2003 aan de faculteit medische wetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift 'Variability in therapeutic responses during interference in the renin-angiotensin system'. Haar promotoren waren prof. dr. P.E. de Jong, prof. dr. G.J. Navis en prof. dr. D. de Zeeuw.



ETOS-APOTHEEK NIET BETER

Etos mag voor haar twee apotheken in Den Bosch geen reclame meer maken met de slogan "De apotheker beter gemaakt". Dat heeft de Reclame Code Commissie ook in hoger beroep bepaald. Apotheker P. Kusters van de Zuider Apotheek in Den Bosch had een klacht ingediend bij de commissie over de gewraakte slogan, die volgens hem een vorm van vergelijkende reclame was die misleidend is en in de praktijk niet wordt waargemaakt. In een 11 november 2003 verstuurd persbericht van eigen hand zegt Kusters blij te zijn met de uitspraak. Hij heeft niets tegen concurrentie. "Graag zelfs; dat houdt je scherp. Het moet echter wel eerlijke concurrentie zijn. Je moet klanten niet zeggen dat je beter bent als je dat niet kunt waarmaken."

In een reactie laat D. Vijverberg van Etos weten de beslissing te respecteren. "De slogan was niet kleinerend bedoeld. We hebben geprobeerd een aantal zaken op het gebied van service en logistiek beter te maken. De rechter oordeelde dat het toch vergelijkend overkwam, en dat het oordeel over de kwaliteit van onze service en logistiek subjectief is en aan de klant moet worden overgelaten."



COMBINATIETHERAPIE BIJ BORSTKANKER

Een combinatie van trastuzumab en docetaxel verdubbelde de overlevingsduur van vrouwen met HER2-positieve borstkanker vergeleken met docetaxel alleen. Dit meldde fabrikant Roche op 24 september 2003 in een persbericht. Bij HER2-positieve borstkanker vindt men overmatige expressie van de *human epidermal growth factor receptor* (HER) 2. Trastuzumab is een monokonaal antilichaam dat is goedgekeurd voor de behandeling van deze agressieve kanker.

De onderzoekers verdeelden 186 patiënten in twee groepen. 94 kregen minstens zesmaal om de drie weken 100 mg/m² docetaxel. 92 kregen ook trastuzumab in wekelijkse doses van 2 mg/kg. Van de laatste groep bleef de helft van de vrouwen gemiddeld nog 24 maanden in leven, vergeleken met 13 maanden in de eerste groep. Bovendien toonde van de patiënten in de combinatiegroep 61% een respons, tegen 36% in de docetaxelgroep. Beide verschillen waren zeer significant. Volgens het persbericht moet de combinatietherapie de eerstelijnsbehandeling worden bij HER2-positieve borstkanker.



HET GASTRO-ENTEROLOGIE FORMULARIUM

Mathus-Vliegen EMH, Muris JWM, Numans ME, Starmans R, red.

Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2003 216 blz.; prijs paperback € 17,50; ISBN 90-313-3621-1

Dit formularium maakt deel uit van een serie waarin inmiddels meer dan tien titels zijn verschenen. Naast de redactie hebben twintig auteurs en referenten aan het formularium meegewerkt. Vrijwel allemaal gerenommeerde gastro-enterologen en huisartsen actief op het gebied van de maag-darm-ziekten.

Het boekje is onderverdeeld in drie hoofdstukjes: een algemeen deel, de ziektebeelden en als laatste de geneesmiddelen. Bij ziektebeelden worden diagnostiek en therapie behandeld. Dit geeft een goed overzicht van de belangrijkste ziektes en de daarbij gebruikte geneesmiddelen.

Opmerkelijk is dat apothekers op de lijst van referenten en auteurs ontbreken, een omissie die in een volgende editie zeker rechtgezet zou moeten worden. De rubriek interacties en bijwerkingen onder elk hoofdstuk is daarmee onvolledig. Informatie over toepassing van maagmiddelen bij zwangeren ontbreekt, dit terwijl in maart 2003 een nieuwe richtlijn hierover van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is verschenen. Voorts verwacht men in een gastro-enterologisch formularium onder de bespreking van geneesmiddelen ook informatie over middelen bij misselijkheid en braken (ook bij zwangeren).

Onlangs de hierboven genoemde tekortkomingen is het 'Gastro-enterologie formularium' een nuttige aanvulling op informatie die het 'Farmacotherapeutisch Kompas' biedt.

J.R.B.J. Brouwers

studie echter wordt gelegd naast de criteria die gehanteerd worden door het College van Zorgverzekeraars, valt een aantal zaken op. In het artikel wordt met name een aantal aannames gemaakt met betrekking tot de resterende levensverwachting en de effectiviteit, waardoor de kosten-effectiviteitsratio sterk wordt bepaald. Ook de disconteringsvoet is niet meegenomen op de manier waarop dat volgens bovengenoemde criteria in Nederland gebeurt. Een *multivariate* gevoeligheidsanalyse, zoals deze is vereist binnen het kader van de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, is afwezig in het bovengenoemde artikel.

Kortom: om een definitieve conclusie te kunnen trekken over het farmaco-economische profiel van rasburicase zou een verdere onderbouwing van de farmaco-economie vereist zijn.

Patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een tumorlyssyndroom zouden geïdentificeerd moeten kunnen worden. Het zou raadzaam zijn in deze groep patiënten ervaring op te doen in de behandeling met rasburicase, gezien de duidelijk aangetoonde potentere werking van rasburicase. Hierbij zou gedacht kunnen worden aan patiënten met een B-cel- of T-cel-non-Hodgkin-lymfoom en patiënten met een T-cel ALL. Patiënten met hematologische maligniteiten en

een hoge urinezuurspiegel of een sterk verhoogd aantal witte bloedcellen voor starten van de chemokuur hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van een tumorlyssyndroom. Bovengenoemde patiënten worden in het algemeen behandeld in speciale centra. Er zou op deze manier onderzocht kunnen worden of rasburicase op eindpunten als het optreden van nierfalen en dialysebehoefte beter is dan allopurinol.

Totdat de veiligheid van meervoudige behandelingen voldoende bekend is uit onderzoek, is slechts een enkelvoudige behandelkuur aan te raden. Onderzoek

*Rasburicase heeft als nadeel
dat het als infuus gegeven
moet worden gedurende 5 tot 7 dagen*

hiernaar is op dit moment gaande. Bij het vervolg van de chemokuren is men tot nu toe weer aangewezen op allopurinol.

Patiënten met een lager risico en patiënten die op de dagbehandeling hun kuren kunnen krijgen, lijken gelet op ervaring, gebruiksgemak en prijsverschil in eerste instantie geen groep waarbij rasburicase een eerstekeusmiddel is [3-8] ● →

Productinformatie

Fasturtec® van Sanofi Synthelabo te Maassluis bevat 1,5 mg rasburicase als poeder voor intraveneuze infusie. Er zijn verpakkingen met 3 flesjes van 1,5 mg en met 1 flesje van 7,5 mg. 1 mg komt overeen met 18,2 EAU. (EAU: enzym activity unit = de enzymatische werking waarbij 1 mmol urinezuur per minuut wordt omgezet in allantoïne bij 30°C ± 1°C in TEA pH 8,9 buffer.)

Fasturtec is een recombinant uraatoxidase-enzym dat wordt geproduceerd door een genetisch gemodificeerde stam van *Saccharomyces cerevisiae*. De niet-recombinante vorm van rasburicase is in Frankrijk in de handel onder de naam Uricozyme®.

Fasturtec dient te worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in de chemotherapie van hematologische maligniteiten. Fasturtec dient alleen direct voor en tijdens het starten van chemotherapie te worden gebruikt. Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om meervoudige behandelingskuren aan te bevelen.

De aanbevolen dosering is 0,20 mg/kg per dag. Fasturtec wordt eenmaal daags toegediend in 50 ml natriumchlorideoplossing 0,9 %. De inlooptijd is 30 minuten. De duur van de behandeling kan variëren van 5 tot 7 dagen.

Bij controle van het urinezuurgehalte tijdens de behandeling met rasburicase, moet het bloed verzameld worden in gekoelde buisjes met heparineanticoagulans. De monsters moeten op ijs worden

gekoeld, voor en na centrifugeren. Het urinezuurgehalte moet voor een betrouwbare uitslag binnen 4 uur worden bepaald. Deze procedure is noodzakelijk, omdat rasburicase een enzym is en anders ex-vivo-omzetting van urinezuur kan optreden.



Rasburicase (Fasturtec®)

Fragmenten uit het protocol 'Tumor Lysis Syndroom', opgesteld door het Academisch Medisch Centrum Amsterdam, op basis van best evidence op dat moment.

Preventie (TLS)

- Hyperhydratie natriumchloride 0,65% 500ml per 4 uur (kinderen natriumchloride 0,45% + glucose 2,5% 3000ml/m²) per 24 uur.
- Alkaliseren urine (urine pH >7,0) natriumwaterstofcarbonaat 1,4% intraveneus (meestal 500-1000 ml/24 uur) op geleide van pH urine.

Medicatie

A Allopurinol:

- remming xantineoxidase, remt de vorming van nieuw urinezuur;
- geen effect op preëxistent aanwezig urinezuur;
- niet altijd effectief bij hoogrisicotumoren;
- dosering eenmaal daags 300mg; dosisreductie bij nierfunctiestoornissen.

óf:

B recombinant uraatoxidase (rasburicase; Fasturtec):

- katalyseert de omzetting van urinezuur in allantoin; ook het preëxistent aanwezige urinezuur;
- snelle (binnen 4 uur) persisterende reductie urinezuur;

- veilig; wordt goed verdragen; contra-indicatie: G6PD-deficiëntie.

Gezien de hoge prijs dient het gebruik van Fasturtec beperkt te blijven tot de eerste inductiebehandeling van hematologische maligniteiten met een hoog risico, te weten:

- Burkitt-lymfoom of lymfoblastair lymfoom stadium II-III-IV;
- acute lymfatische leukemieën met initieel leukocytengetal >50 • 10⁹/l;
- acute myeloïde leukemieën met een leukocytengetal in perifeer bloed >100 • 10⁹/l;
- falend beleid onder allopurinol.

Dosering: 0,20 mg/kg per dag, 3 dagen (maximaal 5-7 dagen); eerste gift minimaal 4 uur voor starten chemotherapie.

Cave: bij gebruik uraatoxidase dient alkalinisatie achterwege te blijven in verband met de verhoogde kans op nierfunctiestoornissen ten gevolge van kalium- en fosfaatdepositie.

LITERATUUR

- 1 Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-34.
- 2 Fasturtec® (rasburicase) [IB-tekst]. Maassluis: Sanofi Synthelabo; 2002.
- 3 EMEA: scientific discussion. Fasturtec. www.emea.eu.int. Geraadpleegd 2003 sep 13.
- 4 Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;15(97):2998-3003.
- 5 Pui CH. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:433-52.
- 6 Brant JM. Rasburicase: an innovative new treatment for hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6:12.
- 7 Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United States experience. *Semin Hematol* 2001;38 suppl 10:13-21.
- 8 Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol* 2001;38 suppl 10:9-12.
- 9 Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricemia and TLS in hematological cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11:249-57.

De ziekenhuisapotheker

"Verkeerd ingedeeld"

"Rasburicase wordt bij ons in het AMC nu ongeveer een jaar gebruikt", aldus ziekenhuisapotheker Pim Langendijk.

"Aanvankelijk werd het alleen gegeven wanneer iemand eerder het tumorlyssyndroom (TLS) had doorgemaakt, maar nu ook bij patiënten die een hoog risico hebben op TLS."

De afdeling hematologie heeft samen met de ziekenhuis-apotheek een protocol opgesteld voor preventie en behandeling van het TLS (zie kader). Vanwege de hoge kosten is het gebruik van rasburicase beperkt tot bepaalde maligniteiten met

een verhoogd risico op TLS, of wanneer allopurinol in een eerder stadium heeft gefaald.

Als lid van de WINAp Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie merkt Langendijk op dat rasburicase in het Informatorium nu ten onrechte is ingedeeld bij de middelen tegen jicht. Langendijk: "Formeel klopt dit niet, want de indicatie is niet jicht, maar het TLS. Anderzijds zullen later wellicht nog meer indicaties ontdekt worden."