

Rasburicase

zur Therapie und Prophylaxe der akuten Hyperurikämie bei hämatologischen Malignomen mit dem Risiko einer raschen Tumorlyse

Informationen zum Lieferengpass und aktuelle Empfehlungen zur Dosierung

Zusammenfassung

Rasburicase wird eingesetzt zur Therapie und Prophylaxe der akuten Hyperurikämie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Tumorlyse-Syndrom (TLS) und dem Ziel der Verhinderung eines akuten Nierenversagens. Das einzig derzeit in Deutschland verfügbare Präparat mit dem Wirkstoff Rasburicase ist Fasturtec®. Der Einsatz der Rasburicase erfolgt zulassungskonform bei Pat. mit hämatologischen Neoplasien, er kann aber auch bei soliden Tumoren mit TLS indiziert sein.

Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben die Fachkreise über einen voraussichtlichen Lieferengpass bei Fasturtec® 7,5 mg-Ampullen vom 31. März 2023 bis Ende des zweiten Quartals 2024 informiert [1]. Als Ursache für den Engpass werden Verzögerungen bei der Qualifizierung einer neuen Produktionslinie in der Produktionsstätte angegeben. Die 1,5 mg-Ampullen sind weiterhin erhältlich, allerdings wird das Etikett auf den Durchstechflaschen temporär in englischer Sprache sein.

In der Fachinformation werden eine Dosierung von Fasturtec® von 0,20 mg/kg KG und eine Therapiedauer von bis zu 7 Tagen angegeben [2]. Auf der Basis von klinischen Studien, von Metaanalysen und aktuellen Studienprotokollen empfehlen wir einen Ressourcen-sparenden Einsatz von Fasturtec®:

Erwachsene

- Verwendung einer Fixdosierung von 3,0-6,0 mg
- Verwendung einer Einmaldosierung mit Wiederholung nur bei persistierender Hyperurikämie

Kinder / Jugendliche

- Körpergewichtsadaptierte Dosierung von 0,20 mg/kg KG über 1-3 Tage

Die Indikation zum Einsatz von Rasburicase und die Wahl der Dosierung erfolgt Patienten-individuell. Sie orientiert sich v. a. an der Indikation, dem Therapieziel und dem aktuellen Zustand der Pat. Rasburicase zur Therapie des TLS steht seit 2021 auf der WHO Model List of Essential Medicines der Weltgesundheitsorganisation [3]. Es wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [4-6]

Hintergrund

Rasburicase ist eine rekombinante Urat-Oxidase. Sie konvertiert Harnsäure zu Allantoin. Dieser hoch wasserlösliche und nicht-toxische Harnsäure-Metabolit kann leichter über die Nieren ausgeschieden werden. Rasburicase reduziert die Harnsäurespiegel innerhalb weniger Stunden [7-12].

Rasburicase ist ein Bestandteil der Therapie des TLS. Die Zulassung beschränkt den Einsatz auf hämatologische Malignome. Rasburicase wird allerdings auch beim Auftreten eines TLS bei systemischer Therapie solider Tumore eingesetzt [13]. Bei hohem Risiko für das Auftreten oder bei laborchemischem Nachweis eines TLS ergänzt Rasburicase die Standardtherapie aus verstärkter Hydrierung und Allopurinol. Ziel ist die Reduktion der Hyperurikämie und die Verhinderung bzw. Therapie eines akuten Nierenversagens. Rasburicase wird insbesondere bei Pat. mit akutem Nierenversagen bei TLS und bei Kontraindikationen gegen eine gesteigerte Hydrierung empfohlen [6]. Rasburicase soll nicht bei Pat. mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel eingesetzt werden.

Evidenz und Dosierung

Die Qualität der Evidenz zur Wirksamkeit von Rasburicase beim TLS wird in einem Cochrane Review von 2017 als niedrig oder als sehr niedrig eingestuft [14]. In den ausgewerteten Studien waren unterschiedliche Rasburicase-Produkte eingesetzt worden. Unklar ist die höhere Wirksamkeit von Rasburicase gegenüber Allopurinol in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte wie Nierenversagen oder Mortalität.

Erwachsene

In der zulassungsrelevanten, dreiarmligen Phase-III-Studie bei 275 Pat. mit hämatologischen Neoplasien und hohem Risiko für ein TLS wurde Rasburicase in einer Dosierung von 0,20 mg/kg KG über 5 Tage intravenös gegeben. Hier führte Rasburicase bei signifikant mehr Pat. zur Reduktion der Hyperurikämie als Allopurinol. Die Rate von Pat. mit akutem Nierenversagen wurde nicht reduziert, lag aber in der Gesamtstudie niedrig [15].

In einer weiteren, randomisierten Phase-II-Studie bei 82 Pat. wurde eine einmalige Dosierung mit Fortsetzung bei Bedarf gegenüber der fünftägigen Gabe verglichen. Dabei war der Harnsäurespiegel bei den Pat. mit fünftägiger Gabe signifikant niedriger, allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied bei klinisch relevanten Endpunkten. Die Ansprechrate effektiven Harnsäurereduktion lag bei einmaliger Gabe bei 85%, 6 Pat. benötigten eine zweite Gabe [16].

Eine ganze Serie von retrospektiven Kohortenstudien aus den vergangenen 15 Jahren untermauern diese Daten. So führen insbesondere einmalige Fixdosierungen zwischen 1,5-6 mg bei >80% erwachsener Pat. zu einer raschen Reduktion des erhöhten Harnsäurespiegels [17-26]. Die retrospektive Analyse einer Krankenhauskette in den USA ergab, dass die Fixdosierung mit 3 mg der Dosierung mit 6 mg gleichwertig in Bezug auf die Normalisierung der Harnsäurespiegel war [27]. In einer retrospektiven Analyse aus British Columbia war 3 mg die am häufigsten eingesetzte Fixdosierung [28].

Kinder / Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Rasburicase eine unverzichtbare Supportivtherapie, insbesondere bei Pat. mit aggressivem B-NHL (Burkitt-Lymphom). Seit der Einführung der

Rasburicase ist das Auftreten von Todesfällen aufgrund eines massiven Tumorlyse-Syndroms sehr selten geworden [29]. In der laufenden Studie B-NHL 2013 ist die initiale Gabe von Rasburicase über bis zu 3 Tage in einer Dosierung von 0,20 mg/kg KG vorgesehen.

Alternativen

Eine mögliche Alternative bei erwachsenen Pat. mit Hyperurikämie, Kontraindikationen gegen Allopurinol und Nicht-Verfügbarkeit von Rasburicase ist die Gabe von Febuxostat, Febuxostat ist ein selektiver Hemmer der Xanthin-Oxidase. Es ist ein stärker wirksamer Inhibitor als Allopurinol. In einer randomisierten, verblindeten Studie bei 346 Pat. mit hämatologischen Neoplasien und intermediärem oder hohem Risiko für ein TLS führte Febuxostat in einer Fixdosis von 120 mg gegenüber Allopurinol zu einer signifikant stärkeren Senkung des Harnsäurespiegels (AUC 510 vs 708, $p < 0,001$). Bei den sekundären Endpunkten wie Inzidenz des TLS und Erhalt der Nierenfunktion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [30]. Febuxostat wird oral appliziert. Es ist in Deutschland zur Therapie der chronischen Hyperurikämie zugelassen.

Referenzen / Literatur

1. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Arzneimittelzulassung/Lieferengpaesse/DE/2023/info_rasburicase_20230220.html;jsessionid=1888C53BB27CBC86CB50097FB035F58A.intranet242?nn=471282
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasturtec-epar-product-information_de.pdf
3. <https://list.essentialmeds.org/medicines/625>
4. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html>
5. <https://register.awmf.org/de/start>
6. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
7. Pui CH, Jeha S, Irwin D and Camitta B: Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 15, 1505–1509, 2001. DOI: [10.1038/sj.leu.2402235](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402235)
8. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM et al.: Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 19:697–704, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.3.697](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.697)
9. 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* 97:2998-3003, 2001. DOI: [10.1182/blood.v97.10.2998](https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.2998)
10. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 98:1048-1054, 2003. DOI: [10.1002/cncr.11612](https://doi.org/10.1002/cncr.11612)
11. Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al.: Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of

- aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 21:4402-4406, 2003. DOI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581437>
12. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D et al.: Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek™), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia*, 19, 34, 2004. DOI: [10.1038/sj.leu.2403566](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403566)
 13. Alqurashi RM, Tamim HH, Alsubhi ZD et al.: Tumor Lysis Syndrome in Patients With Solid Tumors: A Systematic Review of Reported Cases. *Cureus* 14:e30652, 2022. DOI: [10.7759/cureus.30652](https://doi.org/10.7759/cureus.30652)
 14. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY: Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrance Database Syst Rev* 3(3)CD006945, 2017. DOI: [10.1002/14651858.CD006945.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006945.pub4)
 15. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone-results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 28:4207-4213, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.26.8896](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.8896)
 16. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, et al.: A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol* 2012;23:1640-1645, 2012. DOI: [10.1093/annonc/mdr490](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr490)
 17. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, et al. Single-dose rasburicase 6 mg in the management of tumor lysis syndrome in adults. *Pharmacotherapy* 26:806-812, 2006. DOI: [10.1592/phco.26.6.806](https://doi.org/10.1592/phco.26.6.806)
 18. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumour lysis syndrome in adults: weight-based approach. *J Clin Pharm Ther* 34:207-213, 2009. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2008.00994.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00994.x).
 19. Trifilio SM, Pi J, Zook J, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 46:800-805, 2011. DOI: [10.1038/bmt.2010.212](https://doi.org/10.1038/bmt.2010.212)
 20. Vines AN, Shanholtz CB, Thompson JL. Fixed-dose rasburicase 6 mg for hyperuricemia and tumor lysis syndrome in high-risk cancer patients. *Ann Pharmacother* 44:1529-1537, 2010. DOI: [10.1345/aph.1P296](https://doi.org/10.1345/aph.1P296)
 21. Knoebel RW, Lo M, Crank CW. Evaluation of a low, weight-based dose of rasburicase in adult patients for the treatment or prophylaxis of tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 17:147-154, 2011. DOI: [10.1177/1078155210364180](https://doi.org/10.1177/1078155210364180)
 22. Herrington JD, Dinh BC: Fixed, low-dose rasburicase for the treatment or prevention of hyperuricemia in adult oncology patients. *J Oncol Pharm Pract* 21:111-117, 2015. DOI: [10.1177/1078155214520821](https://doi.org/10.1177/1078155214520821)
 23. Vachhani P, Baron J, Freyer CW et al.: A phase 2 trial of single low doses of rasburicase for treatment of hyperuricemia in adult patients with acute leukemia. *Leuk Res* 107:106588, 2021. DOI: [10.1016/j.leukres.2021.106588](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106588)

24. Gupta G, Setz T, Garg V et al.: Efficacy of Single Low-Dose Rasburicase in Management of Tumor Lysis Syndrome in Leukemia and Lymphoma Patients. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 21:e99-e104, 2021. DOI: [10.1016/j.clml.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.08.024)
25. Yaman S, Basci S, Turan G et al.: Single-Dose Rasburicase Might Be Adequate To Overcome Tumor Lysis Syndrome In Hematological Malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 22:e71-e76, 2022. DOI: [10.1016/j.clml.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.08.009)
26. Hossain S, Naber M, Aycobucci MJ: A retrospective observational study of a low fixed-dose rasburicase protocol for the treatment of tumor lysis syndrome in adults. J Oncol Pharm Pract 28:1326-1331, 2022. DOI: [10.1177/10781552211021147](https://doi.org/10.1177/10781552211021147)
27. Marjoncu D, Holman K: The efficacy and cost-impact of rasburicase 3 mg versus 6 mg for the management of tumor lysis syndrome: A multicenter analysis. J Oncol Pharm Pract:1078152221087978, 2022. DOI: [10.1177/10781552221087978](https://doi.org/10.1177/10781552221087978)
28. Ngo JS, Ho MHM: Evaluation of Rasburicase Use in the Fraser Health Authority: A Retrospective Review. Can J Hosp Pharm 72:311-319, 2019. PMID: [PMC6699871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36699871/)
29. Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT: A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 17:173-178, 2017. DOI: [10.1016/j.clml.2016.11.003](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.11.003)
30. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febusostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. Ann Oncol 26:2155-2161, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv317](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv317)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt (Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster), Dr. Nicola Göckbuget (Johann Wolfgang-Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Martin Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel), Prof. Dr. Thomas Oellerich (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Frankfurt), Prof. Dr. Eva Lengfelder (Universitätsklinikum Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim), Prof. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Lorenz Thurner (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I, Homburg/Saar) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.