



Titel:	Burosumab-behandling ved hypofosfatæmisk rickets
Forfattergruppe:	Henrik Thybo Christesen, Anders Jørgen Schou
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologi-udvalget
Tovholders navn og mail:	Henrik Thybo Christesen, henrik.christesen@rsyd.dk

Burosumab-behandling ved hypofosfatæmisk rickets

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	2
Monitorering	3
Diagnosekoder	5
Referencer	5
Interessekonflikter	5
Appendiks	5

Resume

Baggrund

Hypofosfatæmisk rickets er en hereditær rickets, oftest forårsaget af mutationer i det X-bundne *PHEX* gen. Inhiberende *PHEX* mutationer fører til forhøjede serum FGF23-koncentrationer, hvilket medfører fosfattab i urinen og nedsat 1-hydroxylering af 25OH-vitamin D til aktivt D-vitamin (calcitriol). Standardbehandling er fosfat, Etalpha og almindelig D-vitamintilskud. Medicinsk behandling er ofte, men ikke altid, utilstrækkelig, bl.a. pga. variation i sygdommens sværhedsgrad og vanskeligheder med fosfatdosering x 3-5 dagligt. Ved medicinsk behandlingssvigt er der mulighed for kirurgisk intervention med korrektion af genu varus eller valgus samt benforlængende procedurer.

Burosumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof mod FGF23, og rammer således sygdommens centrale defekt. Behandling med Burosumab er blevet anbefalet af Det Knoglemetaboliske Udvalg, De Danske Regioners Medicinråd, med specifikationer til indikation, kriterier, dosering, monitorering, seponering, vurdering af behandlingseffekt og dataindsamling, https://medicinraadet.dk/media/oddn5eha/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-burosumab-til-x-bundet-hypofosfataemi-xlh-hos-boern-og-unge-med-skeletvaekst-vers-10_adlegacy.pdf

Symptomer og objektive fund

Rakitis manifestationer: Genu varum eller genu valgum, dobbetmalleoler, håndledssvulst, væksthæmning. Frontal bossing, carniotabes, Rosenkrans. Belastningsrelaterede bensmerter. Tandabscesser.

Differentialdiagnoser nutritiv rakitis og andre former for hereditær rakitis.

Nutritiv rakitis og andre former for hereditær rakitis. Tumor-induced osetoemalaci (TIO; ekstremt sjældent, ældre børn og voksne med FGF23-producerende tumor)

Undersøgelser

Diagnosen hypofosfatæmisk rakitis stilles på baggrund af klinik og biokemi, støttet af genetik. S-fosfat er lav (pånær i milde tilfælde). Den tubulære fosfat-reabsorption pr. ml. GFR: $1 - ((u\text{-fosfat} \times \text{screatinin}) / (s\text{-fosfat} \times u\text{-creatinin}))$ er nedsat. Normal ratio 0,85-0,98 (obs: alle værdier i mmol/l). Det kan være nødvendigt at udelukke/behandle et element af nutritiv rakitis (D-vitamin ± calcium-mangel) først, da kompensatorisk hyperparathyreooidisme giver fosfattab i urinen.

Udredningsprøver:

Fastende s-fosfat, s-calcium-ion, BASP, PTH, s-25OHD, S-calcitriol (1,25(OH)₂D), s-creatinin. Samtidig spoturin calcium, fosfat og kreatinin. Rtg. af håndled og knæ, underben. Genetisk analyse (hereditær rakitis-pakke eller familiær kendt mutation). DEXA-scanning og pQCT/HR-pQCT er ikke obligatorisk.

Behandling

Denne instruks følger med nogle få tilføjelser anbefalingen fra Det Knoglemetaboliske Udvalg, De Danske Regioners Medicinråd. Behandling med Burosumab kan gives til børn med hypofosfatæmisk rakitis i vækst, som er ældre end ét år. Evidensen for Burosumab baseres på børn med en høj Thacher Rickets Severity Score (RSS). Mhp. at udelukke børn med en mildere grad af hypofosfatæmisk rakitis, som kan behandles med fosfatmixtur og etalpa, skal der være mindst 1 års standardbehandling med fosfat, Etalpa og D-vitamin før vurdering af indikationen. Behandling med Burosumab er forbeholdt højt specialiserede afdelinger i børneendokrinologi.

Forud for opstart af behandling skal foreligge:

- 1) Diagnose understøttet af påvisning af mutation i *PHEX*.
- 2) Fosfatniveauet skal være under normalområdet (serum fasteværdi).
- 3) Thacher Rickets Severity Score (RSS) på 2 eller mere vurderet ved røntgenundersøgelse af knæ og håndled, samt åbentstående epifyselinjer. Røntgenundersøgelsen må maksimalt være 6 måneder gammel. Vurdering af RSS foregår på Radiologisk Afd., OUH eller i konference hermed.
- 4) For børn i pubertet: Væksthastighed minimum 3 cm/år og/eller knoglealder under 16 år (dreng); under 15 år (piger).
- 5) Vurdering af nyrefunktion ved e-GFR. Behandling må ikke gives, hvis der er betydelig nedsættelse af nyrefunktionen (eGFR < 30). eGFR kan udregnes vjh. calculator, fx

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. Kreatinin-based beregning er tilstrækkelig.

Dosering

- Tilskud med fosfat og/eller aktiveret vitamin D er kontraindiceret ved samtidig burosumab-behandling. Tilskud med oral fosfat og vitamin D stoppes derfor 1 uge inden opstart.
- Initial dosering af burosumab: 0,4 mg/kg legemsvægt s.c. hver anden uge. (Burosumab præparatnavn er Crysvida. På pro.medicin.dk anbefales opstart i anden startdosering, som ikke følges <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9196>).
- Ampulstørrelser er 10, 20 og 30 mg. Anvend den mindst mulige ampulstørrelse.

Dosisjustering

- Målet er s-fosfat i den nedre halvdel af normalområdet (alderskorrigeret) og normalisering af basisk fosfatase (BASP)
- Dosis øges ikke hyppigere end hver 4 uge
- Dosis kan reduceres med kortere interval eller pauseres efter behov, f.eks. ved udvikling af forhøjet niveau af fosfat

Dosisforøgelse:

- Hvis s-fosfat er under normalområdet kan øges med 0,4 mg/kg legemsvægt til maksimalt 2 mg/kg legemsvægt (maksimalt 90 mg)
- S-fosfat kontrolleres 4 uger efter dosisjustering

Dosisreduktion:

- Ved s-fosfat højt i normalområdet reduceres dosis af behandlingen.
- Ved s-fosfat over normalområdet skal den næste dosis tilbageholdes og fastende s-fosfat revurderes indenfor 4 uger. Patienten skal have fastende s-fosfat under referenceintervallet for alder for at genstarte burosumab med ca. halvdelen af den tidligere dosis.
- Ved BASP i nedre fjerdedel af normalområdet vurderes mulighed for dosisreduktion.

Monitorering

Monitorering omfatter måling af s-fosfat, BASP, urinfosfat tubulær reabsorptionsratio; $1 - ((u\text{-fosfat} \times s\text{-creatinin}) / (s\text{-fosfat} \times u\text{-creatinin}))$ (normal ratio 0,85-0,98), vurdering af epifyseskiver i knæene og bivirkninger, herunder nefrocalcinose.

Variabler til anvendelse ved monitorering:

Måling af faste s-fosfat og BASP

- Før opstart af behandling (1 uges medicinfri)
- Hver 4. uge de første 3 måneder
- Herefter hver 3. måned (eller efter behov) og efter enhver dosisjustering

Øvrig biokemi

- Calcium, creatinin og PTH måles hvert halve år

- Spoturin fosfat og creatinin samtidigt med s-fosfat og creatinin hvert halve år

UL nyrer

- Foretages før opstart af behandlingen
- Foretages hvert halve år de første 12 måneder
- Foretages årligt efter ét års behandling

Vurdering af epifyseskiver

- Røntgen af håndled og knæled foretages årligt de første 2 år, herefter hvert 2. år
- Behandling kan fortsætte, hvis epifyseskiverne i knæene er åbentstående

Øvrige

- Forekomst af tandabscesser og tab af tænder registreres årligt
- Forekomst af frakturer inklusive pseudofrakturer registreres årligt

Seponering

- Behandling med burosumab skal ophøre
- Når epifyseskiverne i knæene er lukket
- Hvis nyrefunktionen er svært nedsat (eGFR < 30)
- Hvis sikker kontraception (p-piller) ikke anvendes hos kvinder i fødedygtig alder, da lægemidlet er teratogent
- Hvis behandlingen ikke kan gennemføres jævnt før vejledningen
- Hvis der opstår svære, ikke-tolerable bivirkninger, herunder nefrocalcinose
- Såfremt den ønskede behandlingseffekt ikke opnås (se nedenfor), skal behandlingen stoppes.

Behandlingseffekt

Mål for succesfuld behandling:

- Forbedring i rakitis vurderet ved
 - RGI-score: Stigning i RGI-score på +2 vurderes som opheling og optimal effekt af behandlingen.
 - RSS-score: Fald i RSS-score opfattes som succesfuld behandling.
- Fosfat. Forventes normaliseret.
- BASP. Forventes nær-normaliseret/normaliseret.

Dataindsamling

Resultaterne af biokemiske analyser, herunder s- og u-fosfat og creatinin, PTH, calcium-ion og BASP, samt radiologiske undersøgelser inklusive røntgenundersøgelser og UL af nyrer samles hvert år.

Vurdering af kliniske data

- Efter 2 henholdsvis 4 år og ved afslutningen af behandlingen opgøres følgende:
 - Andelen af patienter med normalisering af fosfat og BASP gøres op. Forventningen er normalisering eller nær-normalisering af variableerne hos hovedparten af de behandlede patienter.
 - Andelen af patienter med forbedringer i højde Z-score (mere end 0,5 SD).
 - Andelen af børn med normal højde.

- Andelen af børn med forbedringer i RSS og Radiographic Global Impression of Change score (knæ og håndled score) vurderes uafhængigt og anonymiseret af 2 røntgenlægeeksperter. Ved uenighed i vurderingen af RSS eller RGIC skal røntgenlægerne opnå second opinion ved international ekspert.
- Forekomst af nefrocalcinose, frakturer inklusive pseudofrakturer og tandabscesser. Den forventede forekomst af disse er uklar; progression til nefrocalcinose forventes ikke at ske hos de behandlede patienter, og de øvrige komplikationer til sygdommen forventes ikke at være hyppigere hos de behandlede end hos historisk gruppe.

Diagnosekoder

DE833A Hypofosfatæmi
DE833A1 Familiær hypofosfatæmi
DE833B D-vitamin resistent raktitis

Referencer

1. [baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-burosumab-til-x-bundet-hypofosfataemi-xlh-hos-boern-og-unge-med-skeletvaekst-vers-10_adlegacy.pdf](#)
2. [Medicinrådets anbefaling vedr. burosumab til X-bundet hypofosfatæmi \(XLH\) hos børn og unge med skeletvækst-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)

Interessekonflikter

Ingen. Forfatterne HTC og AJS er medlemmer af Det Knoglemetaboliske Udvalg, De Danske Regioners Medicinråd.

Appendiks