// Kontraindikation von Crysvita® (Burosumab) //

I. BARTH

(PEI)

Crysvita® ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch den bei Kindern mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) im Übermaß gebildeten Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF23 blockiert, was zu einer Erhöhung der Serumphosphatwerte führt. Crysvita® ist von der EU-Kommission seit Februar 2018 zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen. Im folgenden Beitrag wird auf eine wichtige Kontraindikation hingewiesen.

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked, dominant hypophosphatemia, XLH) wurde erstmals von Albright F et al.[1] beschrieben und beruht auf einer genetischen Veränderung im PHEX(Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked)-Gen, die zur vermehrten Bildung des Hormons Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23, Fibroblast growth factor 23) führt. FGF23 ist ein in den Osteozyten gebildetes Proteohormon und neben dem Parathormon und Calcitriol ein wichtiger Regulator des Phosphat- und Vitamin-D-Haushalts. Bei erhöhten Phosphat- und Calciumspiegeln bewirkt FGF23 eine gesteigerte renale Phosphatausscheidung.

Klinisch werden Kinder zumeist nach Beginn des freien Laufens im zweiten Lebensjahr mit zunehmender Varusstellung (Genua vara, O-Beine) auffällig. Später werden neben Skelettdeformierungen, Minderwuchs und breitbeinigem Gang auch eine gestörte Zahnentwicklung und, bei fehlender Therapie, eine Mittelohrschwerhörigkeit aufgrund mangelnder Gehörknöchelchen-Entwicklung beobachtet. Eine weitere Folgeerkrankung ist die Nephrokalzinose.[2]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRYSVITA wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

[…]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Burosumab mit oralen Phosphatpräparaten und Vitamin-D-Derivaten ist kontraindiziert, da dies das Risiko von Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Kombination von Burosumab mit kalzimimetischen Arzneimitteln (d. h. Wirkstoffe, welche durch Aktivierung der Kalziumrezeptoren die Wirkung von Kalzium auf Gewebe imitieren) ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wurde nicht in klinischen Studien untersucht und kann eine Hypokalzämie potenziell verstärken.

Auszug aus dem EPAR (European Public Assessment Report, öffentlicher Beurteilungsreport) von Crysvita® – https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219139885/anx_139885_de.pdf

BEI THERAPIE MIT CRYSVITA® – KONTRAINDIKATION DER GLEICHZEITIGEN BEHANDLUNG MIT PHOSPHAT UND VITAMIN D BEACHTEN

Bisher erfolgte die Therapie supplementär mit mehrfach täglichen Phosphatgaben und aktivem Vitamin D. Die Anwendung des im vergangenen Jahr zentral für den europäischen Wirtschaftsraum zugelassenen Therapeutikums Crysvita® (Burosumab) sieht eine subkutane Gabe alle zwei Wochen vor. Diese Therapie kann anstatt der konservativen Therapie erfolgen. Eine gleichzeitige Gabe von Burosumab mit der bisherigen Therapie bestehend aus Phosphat und aktivem Vitamin D ist jedoch, wie in der Produktinformation[3] ausdrücklich beschrieben, kontraindiziert. Die gemeinsame Gabe kann zu Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie und damit verbunden Risiken wie Muskelkrämpfen, Herzrythmusstörungen und ektoper Mineralisierung in Blutgefäßen und Geweben bei chronischer Hyperphosphatämie führen. Diese Arzneimittel (Phosphat und aktives Vitamin D) müssen daher mindestens eine Woche vor Einleitung der Crysvita®-Behandlung abgesetzt werden.

Gleichwohl hat das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit der Zulassung am 19.02.2018 bis Juni 2019 sieben Meldungen aus Deutschland über die gleichzeitige Gabe von Crysvita® und oralen Phosphatpräparaten sowie Vitamin-D-Derivaten erhalten. Auch wenn in diesen sieben Fällen ausschließlich nicht schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet wurden, sollten Patienten und deren Eltern eindringlich über die Kontraindikationen von Crysvita® informiert werden.

FAZIT

Der Hinweis der Fachinformation auf eine Kontraindikation der gleichzeitigen Therapie mit Crysvita® und Phosphat-/Calcitriol-Supplementierung ist zu beachten, um mögliche chronische und/oder akute klinische Folgen einer Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie zu vermeiden. Patienten und deren Erziehungsberechtigte sollten ausführlich über die Kontraindikation von Crysvita® und die gesundheitlichen Risiken bei gleichzeitiger Gabe von Phosphatpräparaten und aktiviertem Vitamin D informiert werden.

REFERENZEN

1. Albright F et al.: Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child. 1937;54:529-547

2. Beck-Nielsen SS et al.: FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity (Review). Orphanet J Rare Diseases. 2019;14:58

3. Produktinformation (EPAR) Crysvita® (Burosumab)