

Warszawa, dnia 15 czerwca 2021 roku

**Adresat petycji:**

**Ministerstwo Zdrowia**

**Departament Polityki Lekowej i Farmacji**

ul. Miodowa 15, 00 – 952 Warszawa

**Podmiot wnoszący petycję:**



RPU/122154/2021 P  
Data: 2021-07-09  
ID: 00890207622951

## **PETYCJA**

Działając jako przedstawiciel ustawowy małoletniej , w interesie małoletniego dziecka, oraz w interesie osób, które przyłączyły się do niniejszej petycji (zgody przesyłam w załączeniu), a także w interesie publicznym, na podstawie Ustawy o petycjach (Dz.U. z 2014 r. poz. 1195, t.j. Dz.U. z 2018 r. poz. 870), **niniejszym wnoszę o niezwłoczne podjęcie następujących działań:**

- utworzenie programu lekowego na podstawie art. 148 ust. 2 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210, poz. 2135, t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 1398), w celu leczenia rzadkiej choroby genetycznej u dzieci stanowiącej krzywicę hipofosfatemiczną sprzężoną z chromosomem X, powodującej w szczególności deformację i zmiękczenie kości, niskorosłość oraz niepełnosprawność, wywołane zaburzeniami wchłaniania fosforanów;
- w ramach wnioskowanego w punkcie pierwszym powyżej programu lekowego, wnoszę o stworzenie możliwości leczenia chorych dzieci nowoczesnym lekiem zawierającym substancję czynną Burosumab (nazwa leku Crysvisa), stosowanym w leczeniu przyczyn hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X;
- ponadto wnoszę o przywrócenie dostępności leków doraźnych, w szczególności w postaci mieszanek fosforanowych lub ich odpowiedników, stosowanych dotychczas w leczeniu przebiegu oraz skutków krzywicy hipofosfatemicznej, zarówno u dzieci oraz osób dorosłych.

## UZASADNIENIE

Niniejsza petycja jest wnoszona zarówno w interesie indywidualnym, a także publicznym, oraz w interesie osób i przedstawicieli ustawowych dzieci, których zgody przesyłam w załączeniu.

Na wstępie pragnę przytoczyć art. 68 pkt 1 i 3 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej, stanowiące, że każdy ma prawo do ochrony zdrowia, a władze publiczne są zobowiązane do zapewnienia szczególnej opieki zdrowotnej dzieciom i osobom niepełnosprawnym. Na tej normie zasadniczej i gwarancji prawnej, którą zapewnia Państwo oparty jest system opieki zdrowotnej w Polsce. Niestety norma ta została istotnie naruszona w odniesieniu do sytuacji dzieci chorych na krzywicę hipofosfatemiczną, co wynika z faktów opisanych poniżej.

Wniesienie petycji stało się konieczne i uzasadnione z uwagi na powstałe zagrożenie dla zdrowia dzieci chorych na krzywicę hipofosfatemiczną oraz znaczne pogorszenie ich komfortu życia i możliwości leczenia. Przedmiotowy stan faktyczny został wywołany poprzez zaniedbania, które doprowadziły do całkowitego obecnie braku (od przynajmniej dwóch miesięcy) możliwości leczenia dzieci w Polsce, w tym leczenia doraźnego. Chorobę można zaś zasadniczo leczyć również w zakresie jej przyczyn, niezbędne jest przy tym stosowanie odpowiednich leków, które w Polsce niestety nie są dostępne, ani refundowane. Przykładem takiego leku jest wskazany powyżej lek Crysvida, który jest refundowany i podawany w innych europejskich krajach, poza Polską.

W tym miejscu krótkiego wyjaśnienia wymaga, że krzywica hipofosfatemiczna jest rzadką chorobą genetyczną, związaną z nieprawidłowym wchłanianiem fosforanów, co prowadzi do niedoborów tego pierwiastka, a w następstwie m. in. do nadmiernej miękkości, powodującej deformacje, łamliwość oraz bóle kości, a także problemów ze wzrostem i uzębieniem. Krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się krytycznie niskim stężeniem fosforanów we krwi (poniżej minimalnych poziomów). Z dostępnych źródeł, zebranych informacji od lekarzy specjalistów zajmujących się przedmiotową chorobą oraz ustalonego kręgu rodziców dzieci chorych, wynika, że Polsce zdiagnozowanych jest nie więcej niż kilkadziesiąt dzieci obciążonych tą chorobą, z czego duża część to dzieci w fazie końcowej wzrostu. Publikowane

do powszechnej wiadomości badania naukowe wskazują, że choroba ta dotyka nie więcej niż 4 na 100 000 dzieci.

Obecnie, od co najmniej kilkunastu tygodni, sytuacja chorych dzieci w Polsce jest bardzo poważana, a wręcz dramatyczna, gdyż nie są one w ogóle leczone, ponieważ w wyniku splotu zaniedbań administracyjnych i komunikacyjnych zabrakło jakichkolwiek leków, nawet tych podstawowych i przestarzałych, w postaci tzw. mieszanki fosforanowej, która dotychczas była dostępna w aptekach, przepisywana przez lekarzy oraz podawana chorym dzieciom, w leczeniu doraźnym. Należy podkreślić, że aktualny stan będzie miał nieodwracalne skutki, w postaci pogłębienia zmiękczenia i deformacji kości u chorych dzieci.

Przyczyną choroby, której dotyczy niniejsza petycja jest rzadko spotykana mutacja genu, najczęściej w zakresie genu PHEX. Zasadniczym objawem choroby jest hipofosfatemia spowodowana zaburzeniami wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach nerkowych, a także hiperkalciuria, nefrokalcynoza. Dotychczas stosowana jest w Polsce od dekad wspomniana metoda doraźnego leczenia tej choroby, która polega na stałym uzupełnianiu stężenia fosforanów we krwi, w wyniku ich nieustannego podawania do organizmu. Chociaż ten sposób leczenia niesie ze sobą zestaw możliwych niepożądanych skutków ubocznych, chore dzieci nie mają wyboru i muszą być mu poddawane, aby ograniczyć dużo poważniejsze skutki związane z niedoborem fosforanów w organizmie. Do istotnych możliwych skutków ubocznych przedmiotowej metody leczenia można zaliczyć ryzyko powstawania złogów i niewydolności nerek, w konsekwencji stałego doustnego podawania, przez okres całego życia mieszanki fosforanowej, które musi odbywać się codziennie, co najmniej kilka razy na dobę.

Aktualnie nawet wskazana powyżej metoda leczenia doraźnego stała się niedostępna, ponieważ w całej Polsce brakuje składnika do wyrobu mieszanki fosforanowej, a w związku z tym faktem chore dzieci w okresie dorastania pozostały skazane na wizję pewnej niepełnosprawności, wskutek braku dostępu do jakichkolwiek leków, nawet najprostszych leków, które niezmiennie były stosowane od kilkadziesiąt lat.

Wyjaśnienia wymaga, że regularne podawanie mieszanki fosforanowej wraz z syntetyczną witaminą "D" metaboliczną, choć niestety nie przynosi w pełni przewidywalnych i jednoznacznych rezultatów, łagodzi jednak skutki przebiegu choroby. Stosowanie tej metody zmierza do ograniczenia pogłębienia skutków choroby, ale nie leczy źródła jej przyczyny. Bez podawania mieszanki fosforanowej daleko posunięta niepełnosprawność w znacznym stopniu jest jednak nieunikniona. Podawanie mieszanki fosforanowej ma natomiast za zadanie

ograniczyć stopień niepełnosprawności chorego dziecka, w przyszłości. Osoby chore niestety w krótkim czasie od urodzenia, już na etapie dziecięcym, stają się niepełnosprawne (m. in. poprzez deformacje kończyn, bóle kostno - stawowe i związane z tym ograniczenia ruchowe), przy czym niepełnosprawność wraz z wiekiem może nasilać się, w stopniu zależnym od tego czy oraz w jaki sposób przebiega proces leczenia.

W tym miejscu wskazuję, że podstawowym składnikiem mieszanki fosforanowej przepisywanej przez lekarzy w Polsce, jest surowiec farmaceutyczny o nazwie natrium phosphoricum bibasicum (disodu fosforan dwunastowodny). Mieszanka fosforanowa jest lekiem przepisywanym na podstawie recepty. Jest to lek recepturowy, sporządzany w aptece, według wskazań recepty lekarskiej. Lek ten, jako że ma na celu ograniczenie skutku braku wystarczającego stężenia fosforanów we krwi, jest podawany co najmniej 6-7 razy na dobę (w tym w nocy), doustnie (w dawkach mierzonych w mililitrach), zależnych przede wszystkim od wieku i masy dziecka. Koniecznym zaleceniem medycznym jest, aby chory przyjmował lek stale, również po zakończeniu okresu dojrzewania i wzrostu, aby ograniczyć ryzyko, w szczególności w zakresie łamliwości kości i pogłębiania ich deformacji. Wobec braku dostępu do mieszanki fosforanowej cierpią zatem nie tylko dzieci, ale również osoby dorosłe, zmagające się z krzywicą hipofosfatamięzną.

Istotą i warunkiem wskazanej powyżej metody leczenia jest nieustanne i regularne dostarczanie do krwioobiegu fosforanów, w równych odstępach czasu. Zasadniczą cechą opisanej powyżej choroby jest bowiem fakt, iż fosforany są nadmiernie wydalane z organizmu wraz z moczem, przez co ich stężenie we krwi jest poniżej wszelkich dopuszczalnych norm. To natomiast przekłada się na nieprawidłowe funkcjonowanie i rozwój organizmu, w szczególności układu kostnego, dla którego fosfor dostarczany przez krew jest podstawowym składnikiem. Przypominam, że fosfor oprócz tego, że jest niezbędny do budowy kości, uczestniczy również w produkcji energii oraz wpływa na rozwój i funkcjonowanie mięśni, a także układu nerwowego.

**Zaprzestanie podawania mieszanki fosforanowej lub jej nieregularne podawanie u dzieci chorych krzywicę hipofosfatemiczną skutkuje przede wszystkim pogłębianiem się deformacji kostnych, chociaż nie jest to jedyny skutek. Wstrzymanie leczenia jest szczególnie niebezpieczne u dzieci, ponieważ są one w fazie intensywnego rozwoju i wzrostu. W efekcie wstrzymania podawania fosforanów, oprócz nasilonych deformacji, dochodzi również między innymi do uporczywych bólów kostno – stawowych, niemalże**

całkowitego zahamowaniem wzrostu, powstających ubytków w uzębieniu, zaburzeń w układzie nerwowym i innych różnego rodzaju niepożądanych objawów. W konsekwencji, istotne zmiany w rozwoju organizmu mogą być nieodwracalne, nawet po wznowieniu podawania fosforanów, dlatego tak ważna jest codzienna systematyczność w podawaniu odpowiednich, przepisanych przez lekarza dawek mieszanki fosforanowej.

**Podawanie fosforanów nie jest konieczne w przypadku stosowania leku Crysvida. Zgodnie z opisem tego leku, Burosumab (czyli substancja czynna przedmiotowego leku) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1), które wiąże się z czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 (FGF23), hamując jego aktywność. W wyniku hamowania FGF23, Burosumab zwiększa kanalikowe wchłanianie zwrotne fosforanów w nerkach oraz stężenie witaminy D w surowicy.**

Brak prawidłowego leczenia wskazanej choroby oprócz faktu, iż prowadzi do głębokiej niepełnosprawności oraz znacznych deformacji kostnych, jest niestety też źródłem problemów psychicznych i wykluczenia społecznego u dzieci, które zaczynają odbiegać sprawnością i wyglądem od swoich rówieśników. Przykłady zdjęć i dostępnych materiałów na temat opisywanej choroby załączam. Ponadto przebieg choroby opisuję, jako rodzic, ojciec trzy letniej córki, u której choroba została zdiagnozowana na podstawie pogłębiającej się deformacji kości piszczelowych oraz badań krwi, a następnie potwierdzona w wyniku przeprowadzonych precyzyjnych badań genetycznych. Obecnie córka jest aktywnym, mądrym i pełnym optymizmu dzieckiem. Pomimo, iż powoli zaczyna cierpieć z powodu szpotawość kości piszczelowych i nasilających się bólów kostnych, skutki te łagodzone były dotychczas poprzez podawanie mieszanki fosforanowej (obecnie niedostępnej).

**W tym miejscu zwracam uwagę, że w całej Polsce od kwietnia 2021 roku zaczęło brakować podstawowego składnika do wyrobu mieszanki fosforanowej. W żadnej z aptek nie można obecnie od blisko trzech miesięcy zrealizować recepty lekarskiej na mieszanekę fosforanową, a powodem tego stanu rzeczy jest brak wskazanego powyżej surowca farmaceutycznego, niezbędnego do wyrobu leku. Problem ten i jego dramatyczne konsekwencje dla chorych dzieci, był już eskalowany w kwietniu i maju w Ministerstwie Zdrowia oraz Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL). Jednakże do dzisiaj nie został w praktyce rozwiązany.**

Z informacji mailowej, którą przesłało Ministerstwo Zdrowia wynikało, że pod koniec maja 2021 roku problem z dostępnością surowca do wyrobu mieszanki fosforanowej, wydawał się

rozwiązany, gdyż Departament Polityki Lekowej i Farmacji oraz URPL powiadomiły rodziców chorych dzieci o sprowadzeniu surowca z Chin. Niestety według mojej najlepszej wiedzy okazało się, że próbka kontrolna pobrana do badań po rozfazowaniu surowca otrzymała wynik poza zakresem specyfikacji. To w zasadzie eliminuje możliwość poddania surowca kontroli seryjnej wstępnej, która jest końcowym etapem przed wprowadzeniem, czyli tzw. „zwolnieniem” do obrotu. Efekt jest taki, iż nadal nie ma dostępnej mieszanki fosforanowej w aptekach.

Powyższa sytuacja powoduje, że dzieci, chorujące na krzywicę hipofosfatemiczną, które od najmłodszych lat, walcząc o swoją przyszłość, ponosiły niezwykle trud systematycznego i regularnego, całodobowego przyjmowania mieszanki fosforanowej, obecnie zostały zmuszone z dnia na dzień do długotrwałej przerwy w leczeniu. Przypominam jednocześnie, że rekomendacje lekarskie mówią o konieczności podawania fosforanów codziennie, co najmniej kilka razy na dobę w równych odstępach czasu. Taki stan rzeczy powoduje, że trud oraz wkład dzieci i rodziców w proces leczenia został zmarnowany, co niestety będzie też miało negatywne skutki w procesie ich dalszego rozwoju. Prosiłbym, aby Ministerstwo Zdrowia miało na uwadze ten fakt, przyjmując odpowiedzialność za kwestie związane z dostępnością i możliwością leczenia, a także ochroną zdrowia, w szczególności dzieci.

Przywołanym wcześniej przykładem jest moja córka, u której szpotawość kości piszczelowych, oraz deformacje kości żebrowych zaczynają się powoli pogłębiać wskutek zaprzestania podawania leków, widoczny jest również zahamowany wzrost dziecka. Pomimo, że córka ma dopiero ukończone trzy lata, konieczna jest trzecia operacja implantacji oraz epifizjodezy kolan (zaplanowana na czerwiec 2021 roku). **Najgorsze z punktu widzenia czysto ludzkiego i społecznego jest jednak fakt, iż córka miałaby szanse na normalny rozwój i życie, gdyby urodziła się w innym kraju europejskim (np. Norwegii, Francji, Niemczech lub Czechach), w którym dostępne jest leczenie tej choroby, a ochrona zdrowia dzieci jest priorytetem.**

**Niestety w Polsce pomimo, że priorytet taki został sformułowany w Konstytucji, nie jest realizowany w odniesieniu do dzieci chorych na krzywicę hipofosfatemiczną. Stanowi to podstawę do kierowania roszczeń i wnioskowania o ochronę ich praw, a także do ewentualnych rekompensat dla dzieci, które staną się niepełnosprawne wskutek odebrania im przedmiotowego prawa zagwarantowanego konstytucyjnie. Brak możliwości (obecnie jakiegokolwiek) leczenia w Polsce niewątpliwie zabiera chorym**

**dzieciom szanse na normalne życie. Na tym etapie moja córka mogłaby z powodzeniem uniknąć w całości niepełnosprawności, pod warunkiem, że podany zostałby wskazany w petitum lek.**

Udokumentowane przypadki medyczne pokazują, że lek Crysvida podawany kilkuletnim dzieciom, powoduje, że deformacje ulegają remisji, wskutek prawidłowego wzrostu oraz rozwoju układu kostnego. Dokładany opis działania leku Crysvida załączam do niniejszej petycji. Wyjaśniam przy tym, że lekarz prowadzący przypadek choroby mojej córki, z uwagi na oporny proces leczenia mieszanką fosforanową, występował z pytaniem do producenta wskazanego leku o możliwość jego podania w Polsce. Otrzymał niestety informację, że w Polsce nie ma żadnego programu lekowego w tym zakresie, ani zasad jego refundacji (korespondencję załączam). Konieczne jest zatem wsparcie ze strony właściwych rzeczowo organów administracji, aby lek ten mógł być podawany chorym dzieciom.

W Polsce doszło niewątpliwie wręcz do cofnięcia w sposobie leczenia krzywicy hipofosfatemicznej i pogorszenia sytuacji chorych dzieci. Chorobę można natomiast z powodzeniem pokonać, stosując nowoczesne produkty lecznicze, które w całości eliminują nie tylko skutek, ale i przyczynę nieprawidłowego wchłaniania fosforanów. Dzieci będące obywatelami Polski nie mają zaś nawet dostępu do podstawowych, przestarzałych i najprostszych doraźnych leków.

**Według informacji otrzymanej z URPL lek Crysvida został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej w 2018 roku i tym samym ma również rejestrację w Polsce. Przesyłam w załączeniu decyzję o dopuszczeniu przedmiotowego leku do obrotu. Według informacji otrzymanej z URPL można ten lek przepisywać polskim pacjentom. Problemem jest jednak po pierwsze jego koszt, a po drugie brak dostępności w polskich aptekach.**

Jednocześnie ważną informacją jest, że podawanie leku Crysvida, prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów, a zatem leczona jest przyczyna. Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność podawania mieszanki fosforanowej i witaminy „D” metabolicznej, co istotnie odciąża nerki chorych dzieci, a zatem eliminuje ryzyko niewydolności nerek (i ewentualnych dializ) na przyszłość oraz poprawia ich stan psychiczny (dzieci nie muszą przyjmować mieszanki sześć lub siedem razy na dobę bez przerwy nocnej, w tym w szkole i przedszkolu). Ponadto, jako osoba istotnie zainteresowana oraz zaangażowana w pomoc dzieciom

**zmagającym się z krzywicą hipofosfatemiczną w Polsce i poprawę ich losu, dotarłem do przykładów dzieci leczonych tym lekiem przykładowo w Norwegii, Niemczech czy Francji.**

Leczenie przynosi znakomite rezultaty. Przykład zdjęcia RTG, które udostępnił rodzic dziecka z Francji załączam. Na zdjęciu RTG widać istotną poprawę, deformacja nóg uległa praktycznie całkowitej remisji wraz ze wzrostem dziecka, które otrzymywało wskazany powyżej lek. W razie potrzeby jestem w stanie podać więcej takich udokumentowanych przykładów. Podawanie leku umożliwiającego normalne życie dzieciom i dającego im perspektywę prawidłowego funkcjonowania w życiu dorosłym, byłoby najlepszą z możliwych inwestycji Państwa, która dotyczyłaby kapitału ludzkiego i osób, które to Państwo przecież tworzą, i które są jego przyszłością. Obecnie śmiało rzecz można, iż dzieci chore na krzywicę hipofosfatemiczną, pomimo zapisanych gwarancji konstytucyjnych, zostały niestety skazane w Polsce na brak leczenia skutkujący niepełnosprawnością, czego organy odpowiedzialne za zapewnienie ochrony zdrowia muszą mieć pełną świadomość. Obecna sytuacja dzieci w Polsce w XXI wieku jest gorsza niż w przypadku dzieci z minionego stulecia, gdyż nie mówiąc o nowoczesnych lekach, nie mamy nawet możliwości podawania mieszanki fosforanowej w leczeniu doraźnym.

Proszę mieć na uwadze, że konsekwencją braku leczenia naszych dzieci będzie konieczność otoczenia ich dożywotnią i stałą opieką Państwa, co w szerszej perspektywie będzie istotnym obciążeniem służby zdrowia, którego można uniknąć stosując dostępne aktualnie nowoczesne leczenie, na etapie rozwoju dzieci. Przykłady osób nieleczonych lub nieprawidłowo leczonych, oraz ich dramatycznej jakości życia, są możliwe do udostępnienia na wniosek organu. Osoby takie w szczególności zmagają się z niskorosłością, deformacjami i łamliwością kości oraz ogromnymi bólami, a także nie są w stanie w pełni samodzielnie się poruszać, pracować, oraz muszą być regularnie hospitalizowane w związku z przeprowadzaniem różnorodnych operacji chirurgicznych.

W tym miejscu zwracam uwagę, że charakterystyka choroby pozwala ograniczyć kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w ramach programu lekowego, gdyż mówimy o chorobie rzadkiej i wąskiej grupie dzieci chorych. Opisywana choroba ma też określone cechy istotne, takie jak sprzężenie jej z chromosomem X, poziom fosforanów we krwi poniżej dolnej granicy tabeli referencyjnej, pojawiające się deformacje kostne. Kolejną zasadniczą przesłanką stworzenia programu lekowego jest fakt, że lek Crysvida nie jest dostępny bez refundacji, z



uwagi na wysokie koszty leczenia. Istnieją również placówki, które mogłyby być zainteresowane realizacją takiego programu, przykładem może być Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i działający w jego ramach Dziecięcy Szpital Kliniczny. Środowisko naukowe tej placówki zasługuje w mojej ocenie (wyrażonej z punktu widzenia ojca chorego dziecka) na ogromne uznanie, gdyż intensywnie zaangażowało się w proces leczenia, oraz pogłębianie wiedzy naukowej na temat tej rzadkiej choroby, problemem praktycznym stał się natomiast brak możliwości podawania odpowiednich leków.

Wyjaśniam, że brak możliwości leczenia naszych dzieci jest tym bardziej frustrujący, gdyż w sytuacji kiedy w Polsce nie mamy w ogóle czym leczyć dzieci (nie ma nawet dostępnego składnika do podstawowej mieszanki fosforanowej doraźnie uzupełniającej poziom fosforu we krwi), w krajach sąsiednich podawane i dostępne są nowoczesne leki, w ramach specjalnych programów lekowych. Należy sobie zadać pytanie, kto wytłumaczy naszym dzieciom dlaczego mają wyglądać odmiennie (wskutek deformacji), choć można tego uniknąć, oraz dlaczego być może już w niedalekiej przyszłości będą musiały poruszać się z pomocą innych osób lub jeździć na wózkach inwalidzkich, podczas gdy dzieci z tą samą przypadłością w innych krajach, na skutek odpowiedzialnej polityki zdrowotnej, będą miały umożliwione normalne dzieciństwo, dorosłość i szanse na funkcjonowania w społeczeństwie. Ponadto należy sobie zadać pytanie, kto będzie odpowiedzialny za ten stan.

Wyjaśniam, że problemy i poważana sytuacja chorych dzieci były dotychczas pojedynczo eskalowane, przez poszczególnych rodziców. Niestety możliwości leczenia zamiast ulegać polepszeniu uległy zmianie na gorsze. Dlatego niniejsza petycja stała się konieczna i uzasadniona. Niniejsze pismo proszę potraktować jako prawnie formalny apel o podjęcie wnioskowanych działań, a także informację, że zmarginalizowanie lub dalsze odwleknięcie rozwiązania opisanego problemu doprowadzi do niepełnosprawności i nieodwracalnych deformacji kostnych u dzieci, których można uniknąć. Odpowiedzialności za te skutki będzie należało zaś poszukiwać w zaniedbaniach ze strony organów administracji obecnie doskonale znających problem, których zadaniem jest dbałość o dostępność leków i pomoc w leczeniu choroby, która de facto może być z powodzeniem leczona.

Z poważaniem

## Załączniki:

1. *Zgody osób popierających petycję oraz osób i przedstawicieli ustawowych osób, w interesie których wnoszona jest petycja.*
2. *Przykłady publicznie dostępnych opisów choroby oraz wyników badań prowadzonych nad chorobą.*
3. *Przykładowa korespondencja z Ministerstwem Zdrowia i URPL.*
4. *Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu leku Crysvida.*
5. *Informacja przekazana przez producenta leku Crysvida, opis leku.*
6. *Przykładowe zdjęcie RTG obrazujące postępy w leczeniu lekiem Crysvida.*

## **Załączniki 1**

**Zgody osób popierających petycję oraz osób i przedstawicieli ustawowych osób, w interesie których wnoszona jest petycja.**

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) .

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną \*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną \*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) ...

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca~~ na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burowsumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) .....  
.....

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) .....

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:



Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko)

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

**Ja niżej podpisana/podpisany:**

**(imię i nazwisko) ...**

**(adres zamieszkania/do korespondencji)**

**Działając jako:**

- **opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\***
- ~~**osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\***~~

**(\*Niepotrzebne skreślić)**

**Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burosumab).**

**Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.**

**Własnoręczny podpis:**

Ja niżej podpisana:

[REDAKTOWANE]  
Działając jako:

- rodzic dziecka chorującego na krzywicę hipofosfatemiczną

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

[REDAKTOWANE]  
Ja niżej podpisana:

[REDAKTOWANE]  
Działając jako:

- osoba chorująca na krzywicę hipofosfatemiczną

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

[REDAKTOWANE]

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko)

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*~~
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) [REDACTED] .....

(adres zamieszkania/do korespondencji) [REDACTED]

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crystvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

[REDACTED]

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko)

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burowsumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko)

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

*(\*Niepotrzebne skreślić)*

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) .

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun/rodzic dziecka chorego na krzywicę hiposfatemiczną\*~~
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:



Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) ...

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burowsumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Janiżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko).....

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvisa (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Janiżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko).....

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun~~/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko)

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja, niżej podpisany

działając jako opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną i jednocześnie osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną, oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

1930.01.01

Do Państwa Prezydenta

z Warszawy

(zwraca się do Państwa Prezydenta)

Dziękuję

... o sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

... w sprawie, którą przedstawił Pan w swoim piśmie...

... do Państwa Prezydenta...

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) .....

(adres zamieszkania/do korespondencji) .....

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvida (burowsumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

[Redacted signature area]

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imię i nazwisko) ...

(adres zamieszkania/do korespondencji) .....

Działając jako:

- opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burowsumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycję oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:



Ja niżej podpisana/podpisany:

(imie i nazwisko) ...

(adres zamieszkania/do korespondencji) .

Działając jako:

- ~~opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*~~
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\*Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crysvita (burosumab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycje oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

Ja niżej podpisana/podpisany:

(imie i nazwisko) .....

(adres zamieszkania/do korespondencji)

Działając jako:

- ~~opiekun/rodzic dziecka chorującego na krzywicę hiposfatemiczną\*~~
- ~~osoba chorująca na krzywicę hiposfatemiczną\*~~

(\* Niepotrzebne skreślić)

Oświadczam, że wyrażam zgodę na złożenie w moim imieniu petycji w sprawie dostępności w Polsce leków umożliwiających leczenie tej choroby, w tym mieszanek fosforanowych oraz leku Crvsita (burowsab).

Wyrażam zgodę na publiczne ujawnienie petycji wraz z moimi danymi osobowymi na stronie internetowej podmiotów rozpatrujących petycje oraz urzędów obsługujących takie podmioty.

Własnoręczny podpis:

## **Załącznik nr 2**

### **Przykłady publicznie dostępnych opisów choroby oraz wyników badań prowadzonych nad chorobą.**

Źródła:

<http://www.endokrynologiapediatryczna.pl/?doi=10.18544/EP-01.15.03.1651>

<https://www.praktyczna-ortopedia.pl/artypul/zmeczeniowe-zlamanie-trzonow-ubu-kosci-udowych-w-przebiegu-krzywicy-hipofosfatemicznej-studium-przypadku>

[http://echaasbmr2015.syskonf.pl/conf-data/echaasbmr2015/files/13\\_%20prof\\_%20Agnieszka%20Rusi%C5%84ska.pdf](http://echaasbmr2015.syskonf.pl/conf-data/echaasbmr2015/files/13_%20prof_%20Agnieszka%20Rusi%C5%84ska.pdf)

ECHA ASBMR 2015

# Rzadkie choroby kości:

krzywica hipofosfatemiczna,  
wrodzona łamliwość kości  
– jak monitorować i leczyć  
w wieku dorosłym?

Agnieszka Rusińska

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości  
I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół

# Choroba rzadka

- Zgodnie z definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej, w tym w Polsce, chorobę uznaje się za rzadką jeśli dotyka ona **nie więcej niż 5 na 10 000 osób (1 na 2000)**
- Dotychczas wykryto ponad **6 -7 tysięcy** chorób rzadkich, a nowe choroby z tej grupy są regularnie opisywane w piśmiennictwie.
- Sumarycznie cierpi na nie aż od **6 do 8%** populacji, stanowią więc poważny problem zdrowotny (w samej tylko Europie powyżej 30 mln osób z chorobą rzadką, w 75% dzieci)

**Wiele z chorób rzadkich dotyczy w sposób bezpośredni układu szkieletowego i objawia się między innymi osteoporozą, osteomalacją, deformacjami kostnymi, złamaniami**



**Jak je uporządkować?**

# Międzynarodowe Towarzystwo Dysplazji Kostnych 2009

International Nomenclature Committee for Constitutional Disorders of the Skeleton

- Wyodrębniono **40** (poprzednio w 2006 - 37) grup zaburzeń o podobnym patomechanizmie genetyczno-biochemicznym, pomimo czasem różnej morfologii
- Obejmują one **456** (372) jednostki chorobowe, każda z nich może mieć kilka typów
- Wśród nich poznano **316** (245) zaburzeń związanych z mutacją w jednym lub więcej spośród **226** (140) genów
- Rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, radiologicznych, badań biochemicznych i genetycznych

Warman et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision.

# The Skeletal Rare Diseases Working Group 2012 of the International Osteoporosis Foundation (IOF)

- **116** fenotypów OMIM, **86** genów
- Choroby podzielone na 4 grupy:
  1. zaburzenia aktywności osteoblastów, osteoklastów, osteocytów
  2. zaburzenia macierzy białkowej kości (m.in. OI)
  3. zaburzenia regulatorów mikrośrodowiska kości
  4. zaburzenia hormonów kalciotropowych (m.in. krzywica hipofosfatemiczna)

Masi et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders.

Osteoporosis Int. 2015



# Krzywica hipofosfatemiczna

# Hypophosphatemic Rickets



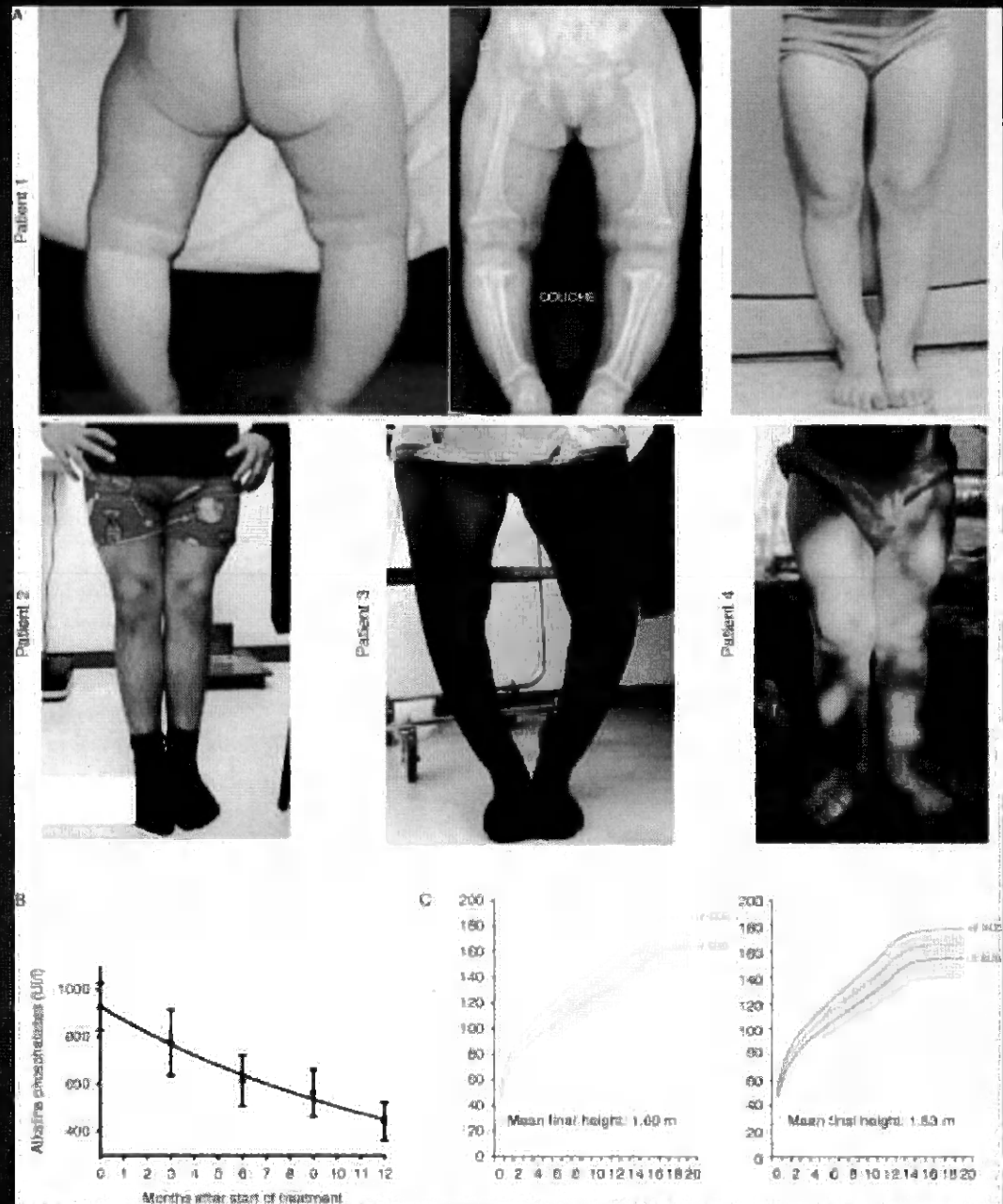
- Grupa rzadkich zaburzeń szkieletowych (4/100 000) związanych z nadmierną nerkową ucieczką fosforanów
- Podobne objawy, różnicowane podłoże genetyczne

# Podłoże genetyczne krzywicy hipofosfatemicznej (KH)

Nazwa jednostki chorobowej	skrót	dziedziczenie	gen	lokalizacja
KH związana z chr. X	XLHR	XLD XLR (ASBMR)	PHEX	Xp22.2-p22.1
KH autosomalna dominująca	ADHR1	AD	FGF23	12p13.3
	ADHR2		KL	13q12
Autosomalna recesywna hipofosfatemia	ARHP	AR	DMP1	4q21
Wrodzona KH z hiperkalciurią	HHRH	AR	SLC34A3	9q34
KH z osteoporozą i kamicą nerkową	NPHLOP1	AD	SLC34A1	5q35
	NPHLOP2		SLC9A3R1	17q25.1

# Objawy kliniczne

- Deformacje kończyn dolnych – szpotawość
- Niskorosłość
- Zaburzenia chodu
- Osłabienie siły mięśniowej i wydolności wysiłkowej (ASBMR)
- Bóle kostne



Linglart et al. 2014

# Objawy kliniczne c.d.

- Poszerzenie przynasad (bransolety)



- Różaniec krzywicy





**Figure 1.** Child with hypophosphatemic rickets, presenting multiple bone deformities and recurrent fractures.

Filho et al. 2006

# Objawy kliniczne c.d.

- Kraniosynostoza
- Hipoplazja środkowej części twarzy
- Wypukłe czoło



*Krzywica witamino-D-oporna. Szeroka, duża część mózgowcaszki z zaznaczonymi guzami czołowymi. Nieproporcjonalny niski wzrost (niedobór 15 cm)*

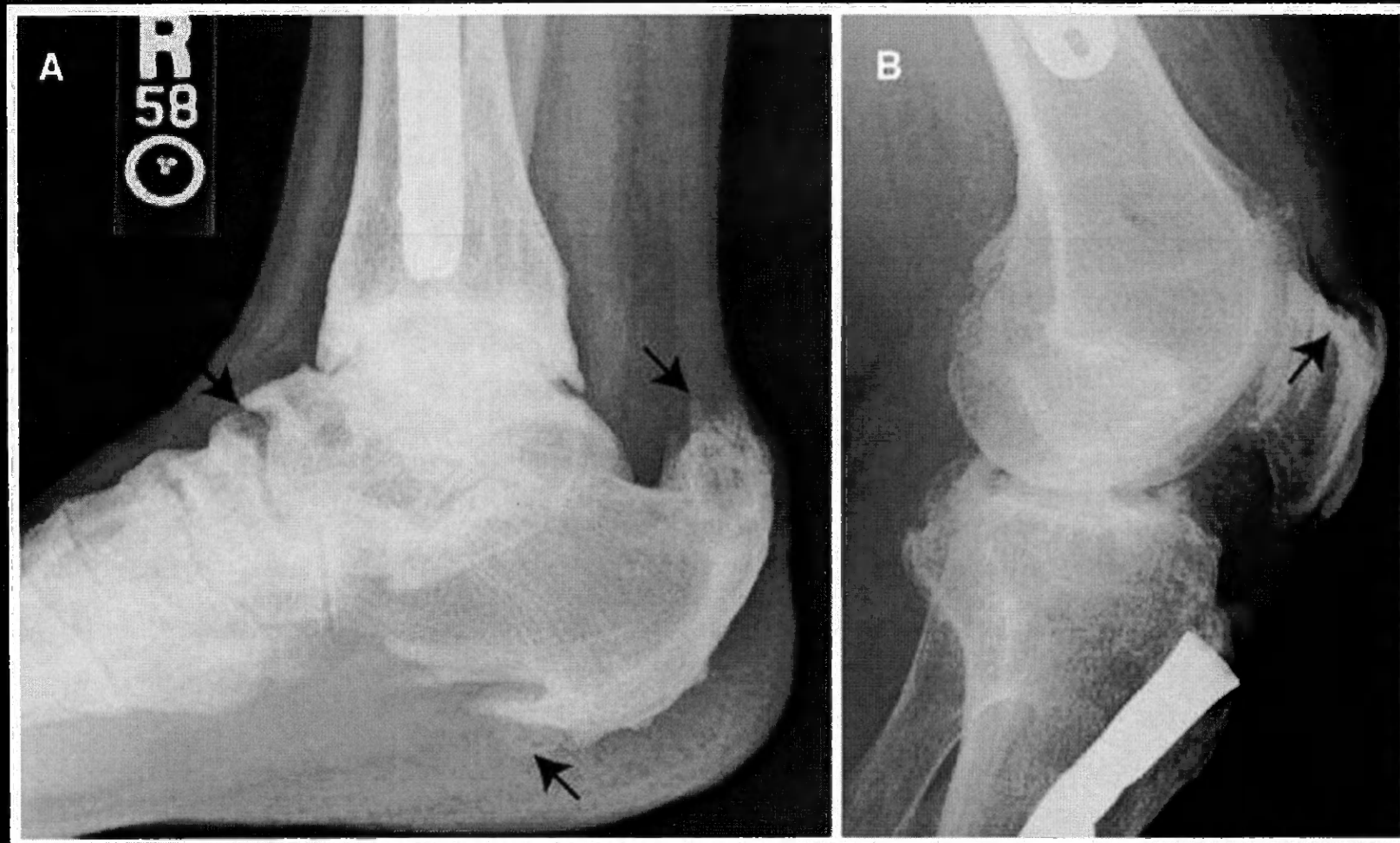
# Bóle kostno-stawowe

- wiodący objaw u dorosłych z KH

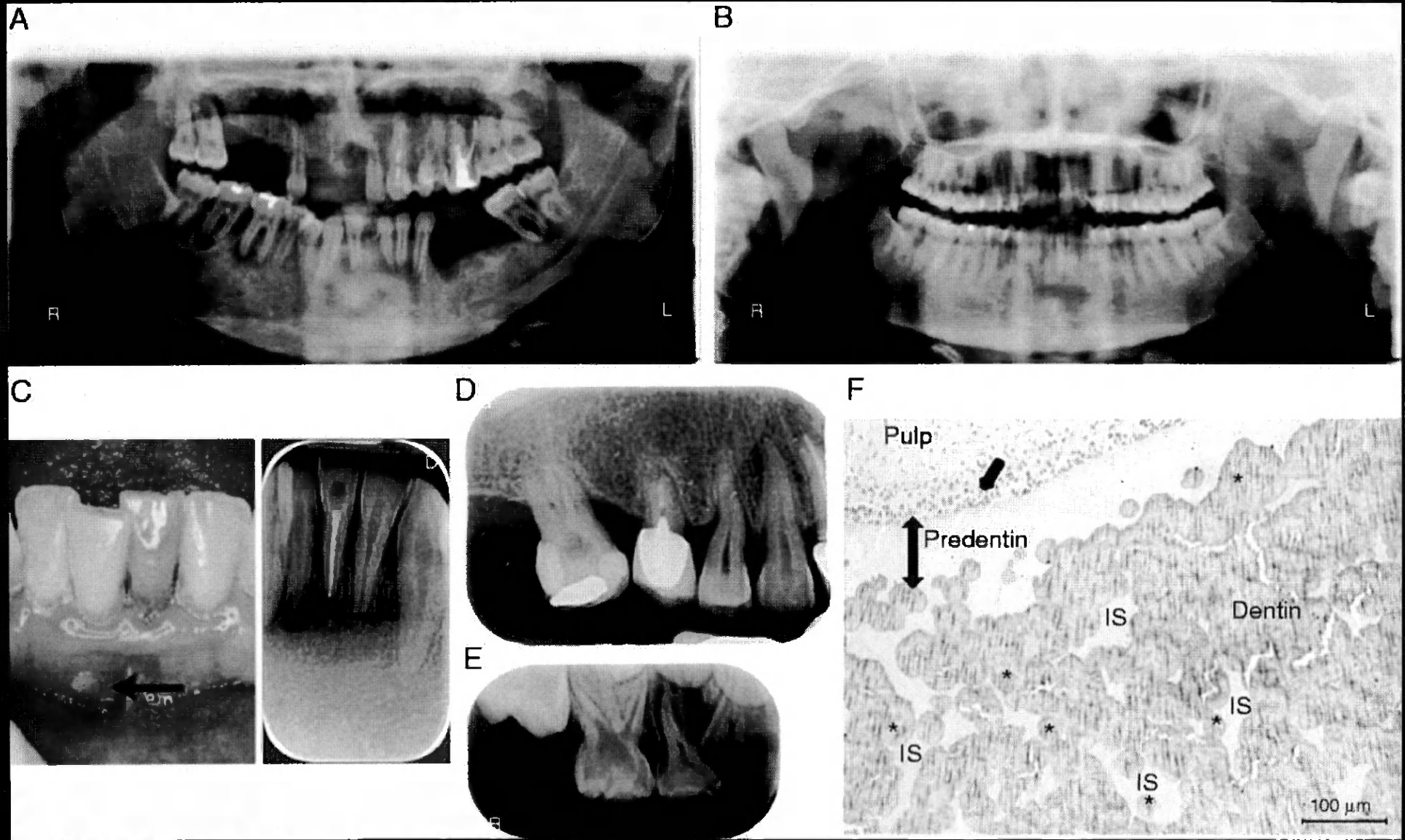
- Osteomalacja
- Złamania przeciążeniowe
- Osteoartroza
- Entezopatie



- Entezopatie – odkładanie depozytów mineralnych w miejscach przyczepów ścięgien, głównie w kończynach dolnych, często bolesne



# Torbiele w okolicy korzeni zębów, ropnie zębowe



Linglart et al. 2014

# Objawy radiologiczne

- Osteomalacja (ASBMR – hipofosfatemia i szlak wnt)
- Zmiany proliferacyjne – zwiększone przyrosty odokostnowe i śródkostne
- Złamania zmęczeniowe – strefy Loosera



Carpenter et al. 2011

# Natalia, lat 15



# Adaś, 15 m-cy





# Objawy biochemiczne

- Hiperfosfaturia
- ↓ wskaźnik TRP (tubular reabsorption for phosphate) i TmP/GRF (tubular maximum of reabsorption for phosphate)
- Hipofosfatemia
- ↑ ALP
- ↑ FGF23



# Leczenie

- Start: Aktywne metabolity wit. D  
alfakalcydol 1-3ug/dobę 1x, ew. calcitriol  
dorośli 0-1,5ug/dobę 1x
- Po tygodniu: Suplementacja fosforanów  
40 -70 mg/kg/dobę 3-8x,  
dorośli 0-2000 mg/dobę 2x
- Normalizacja Fe - ↓FGF23 (ASBMR)

# Mieszanka fosforanowa

■ Rp.

Natrii phosphorici bibasici 72,5

Natrii phosphorici monobasici 9,0

Aq. dest. ad 500,0

M.f.sol.

S. 3-8 razy na dobę

— 40 mg/kg/dobę

— 1ml=36 mg P

# Powikłania farmakoterapii

- Wtórna nadczynność przytarczyc
- Hiperkalcemia
- Hiperkalciuria
- Kamica nerkowa
- Nefrokalcynoza
- Niewydolność nerek

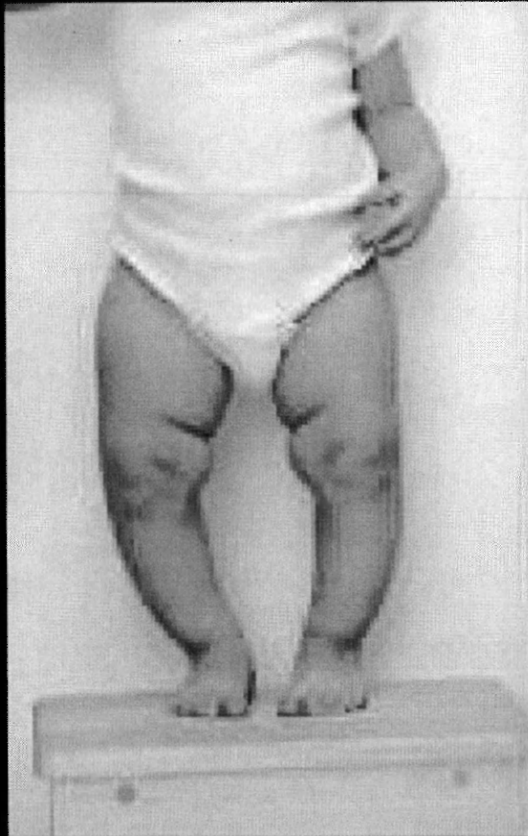
# Wskazania do leczenia u osób dorosłych

- Złamania przeciążeniowe
- Planowane zabiegi ortopedyczne
- Biochemicznie potwierdzona osteomalacja ( $\uparrow$ ALP)
- Uporczywe bóle kostne

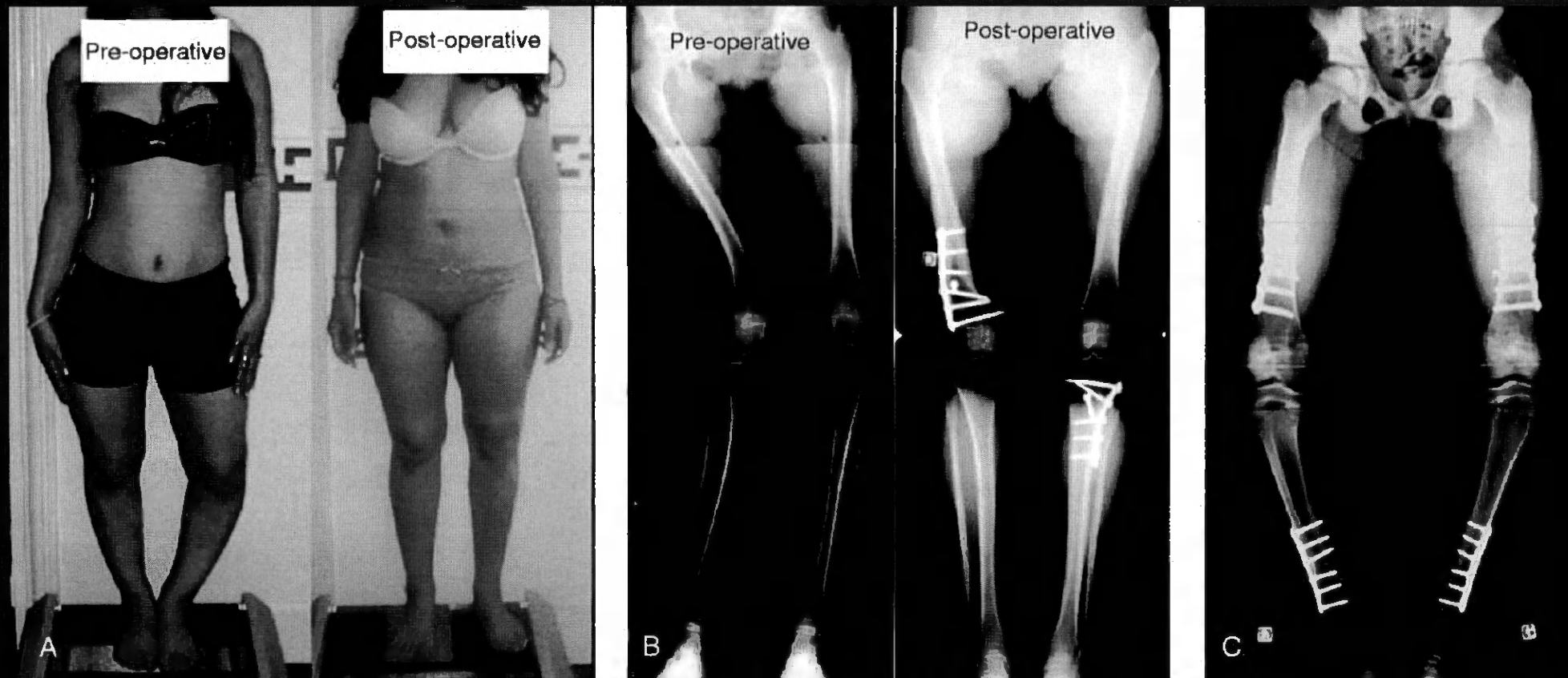
# Nowe terapie

- Przeciwciała p/FGF23 (FGF23Ab, Amgen – u myszy i BK 2 fazy – ASBMR)
- Inhibitor receptora FGFR (NVP-BGJ398, Novartis u myszy - ASBMR)
- Kalcytonina - BK 1 fazy ( $\downarrow$ FGF23 )
- Cinakalcet – kalcymimetyk stosowany gdy  $\uparrow$  PTH
- Hormon wzrostu

# Krzywica hipofosfatemiczna przed i po leczeniu



# Nasilone deformacje – leczenie operacyjne



# Monitorowanie

## - opieka interdyscyplinarna

- Ocena kliniczna, badanie fizykalne, ocena masy i wys., badania biochemiczne (dzieci co 3-6 m-cy, dorośli co 6-12 m-cy)
  - Ca, P, kreatynina surowica i mocz
  - Fosfataza zasadowa, markery obrotu kostnego
  - 25OHD, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, PTH
- Usg nerek 1x w roku
- DXA 1x w roku
- Stomatolog, reumatolog con. 1x w roku
- Ortopeda, specj. rehabilitacji con. 1x w roku



# Wrodzona łamliwość kości

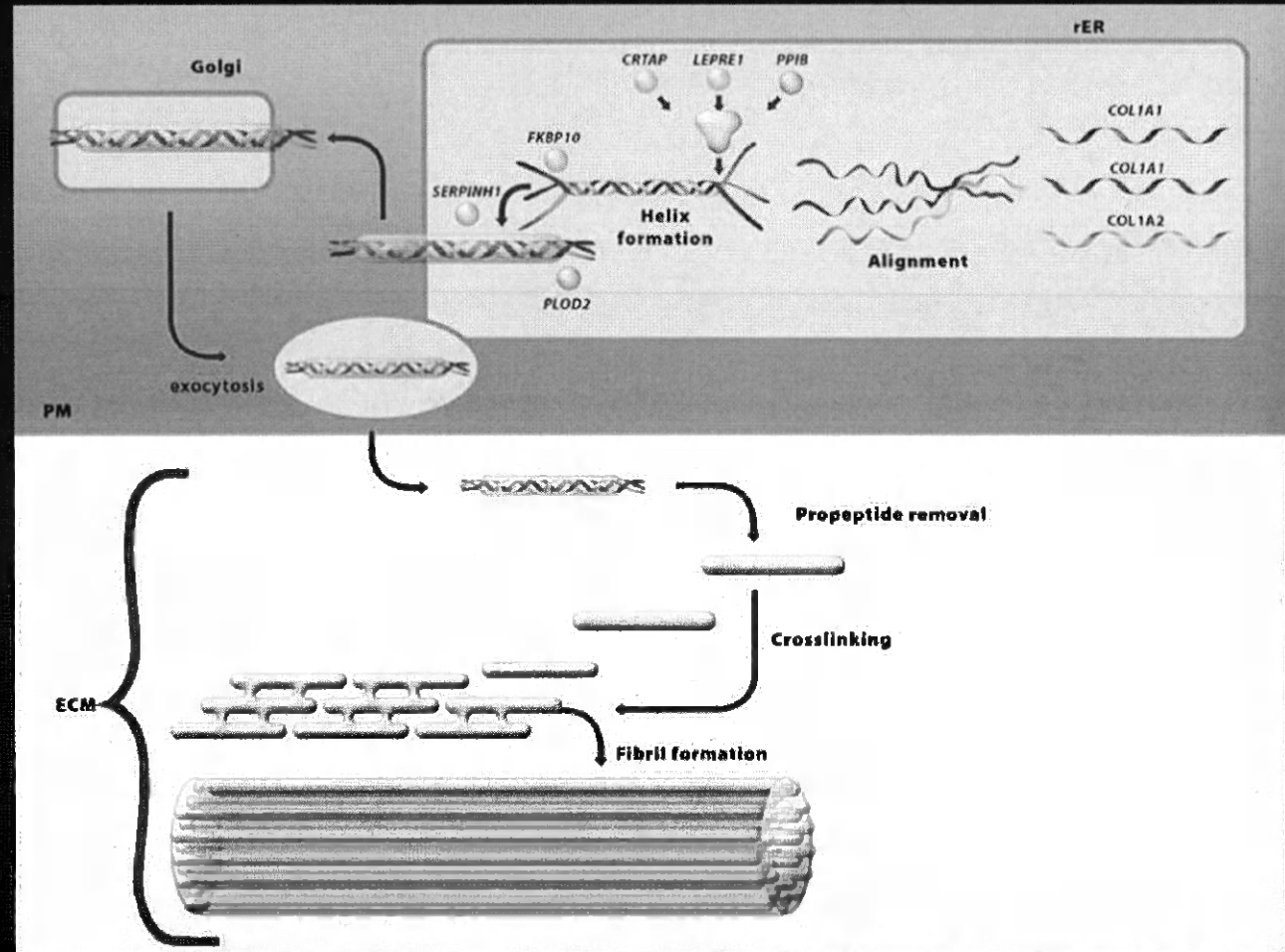
# Osteogenesis imperfecta (OI)

- Wrodzona łamliwość kości, czyli osteogenesis imperfecta, jest to dysplazja kostna przebiegająca ze zmniejszoną gęstością mineralną kości
- Należy do chorób tkanki łącznej uwarunkowanych genetycznie, ale nie zawsze udaje się takie podłoże udowodnić
- Spowodowana jest najczęściej mutacjami genu dla kolagenu typu I (COL1A1, rzadziej COL1A2)
- Kolagen typu I jest głównym białkiem strukturalnym kości, ścięgien, skóry oraz ścian naczyń krwionośnych



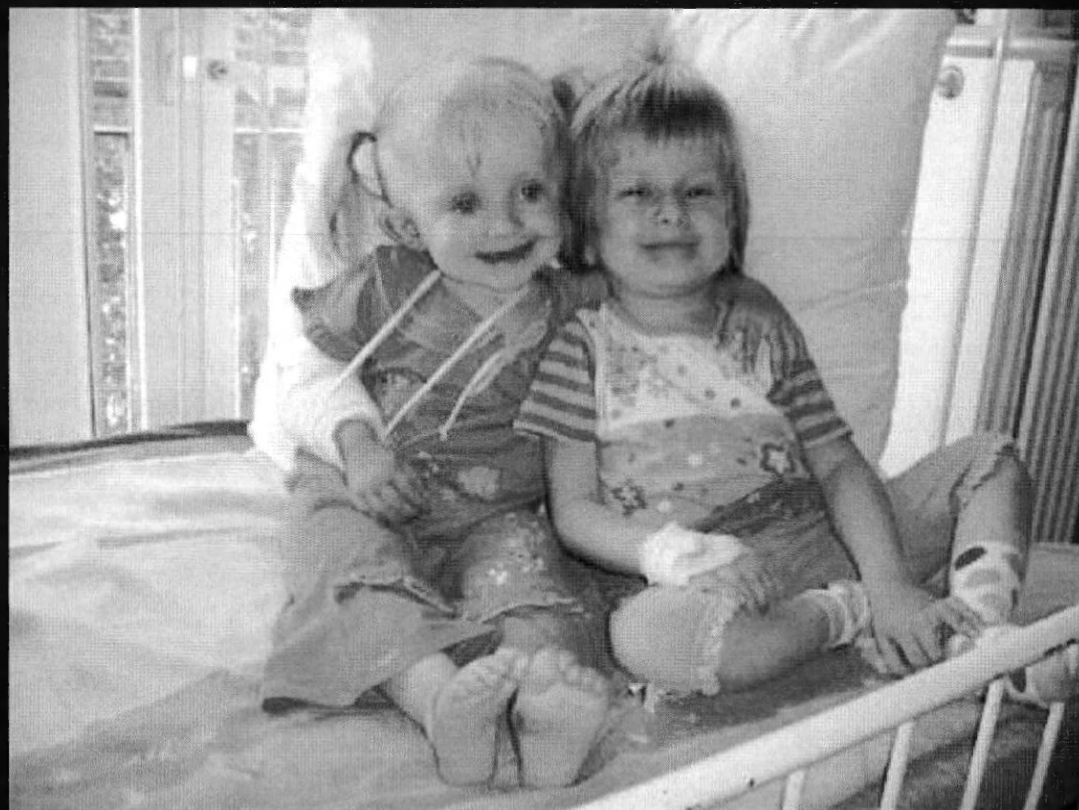
# Nowopoznane geny OI

- BMP1
- CRTAP (ASBMR)
- P3H1 (LEPRE1)  
(ASBMR)
- PPIB
- SERPINH1
- SERPINF1 (ASBMR)
- SP7
- FKBP10 (ASBMR)
- PLOD2
- IFITM5 (ASBMR)
- TMEM38B
- WNT1 (ASBMR)
- CREB3L1
- PLS3
- ...



# Częstość występowania

- 6-7/100 000 urodzeń
- różnorodne nasilenie jej objawów fenotypowych przejawia się od bardzo łagodnych po ciężkie, które zdecydowanie pogarszają jakość życia czy powodują przedwczesny zgon

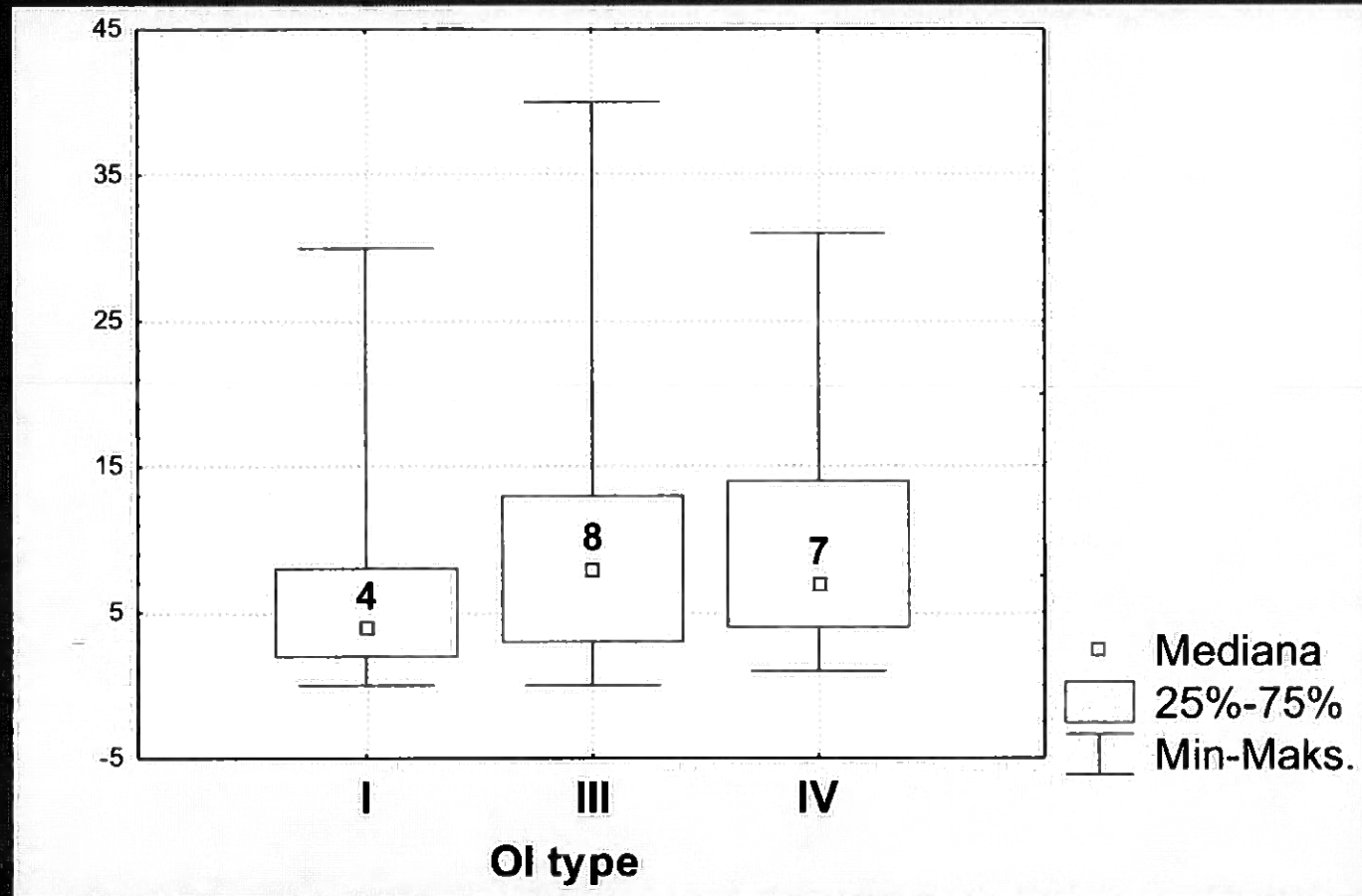


# Objawy – złamania kości

- nawracające złamania
- mogą występować już w życiu płodowym
- mogą dotyczyć wszystkich kości, najczęściej kości długich
- ich przyczyną może być nawet niewielki uraz lub pojawiają się bez urazu



# Liczba złamań w poszczególnych typach OI ( $p > 0,05$ )

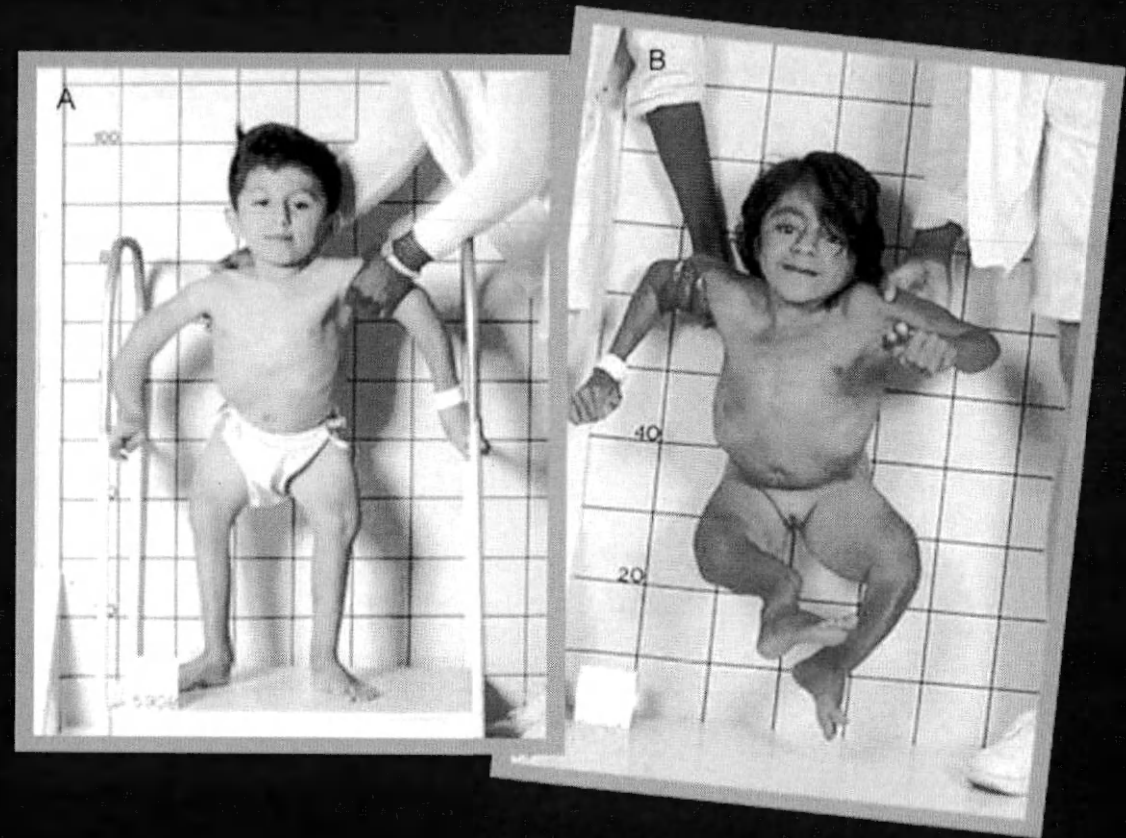


**Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki  
z rozpoznaniem OI**

typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

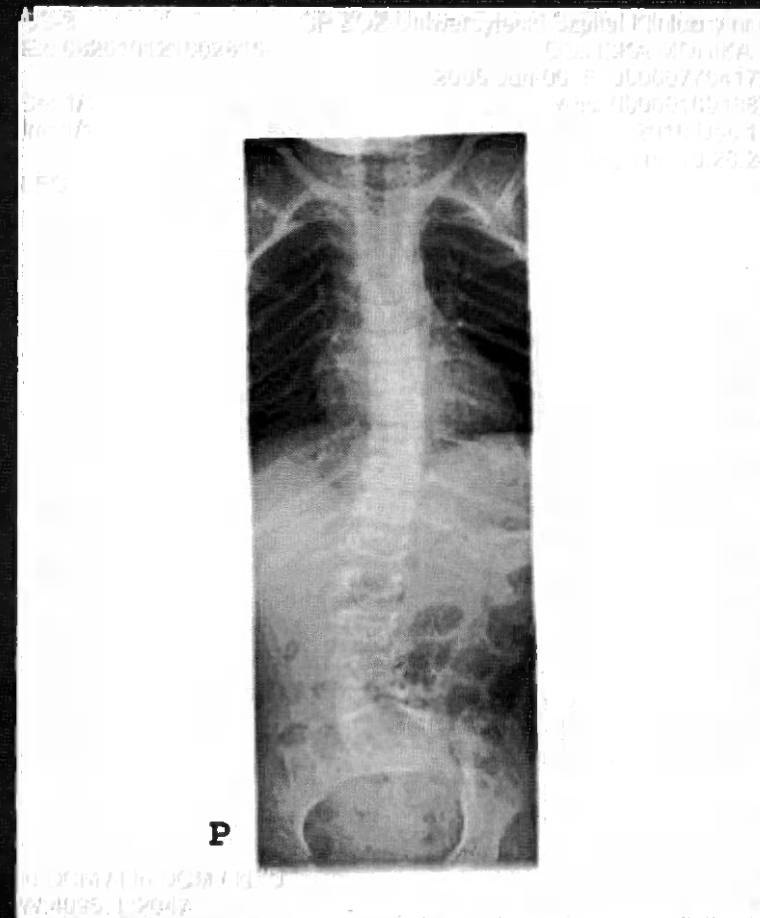
# Deformacje kostne

- kończyny górne mogą być krótkie, kość ramienna lub kości przedramienia zagięte kątowo, ogranicza to ich czynności chwytne i możliwości posługiwania się nimi w wykonywaniu czynności dnia codziennego
- skrócone poprzez deformacje kończyny dolne nie spełniają swoich funkcji podporowych
- deformacje klatki piersiowej
- zniekształcenia czaszki



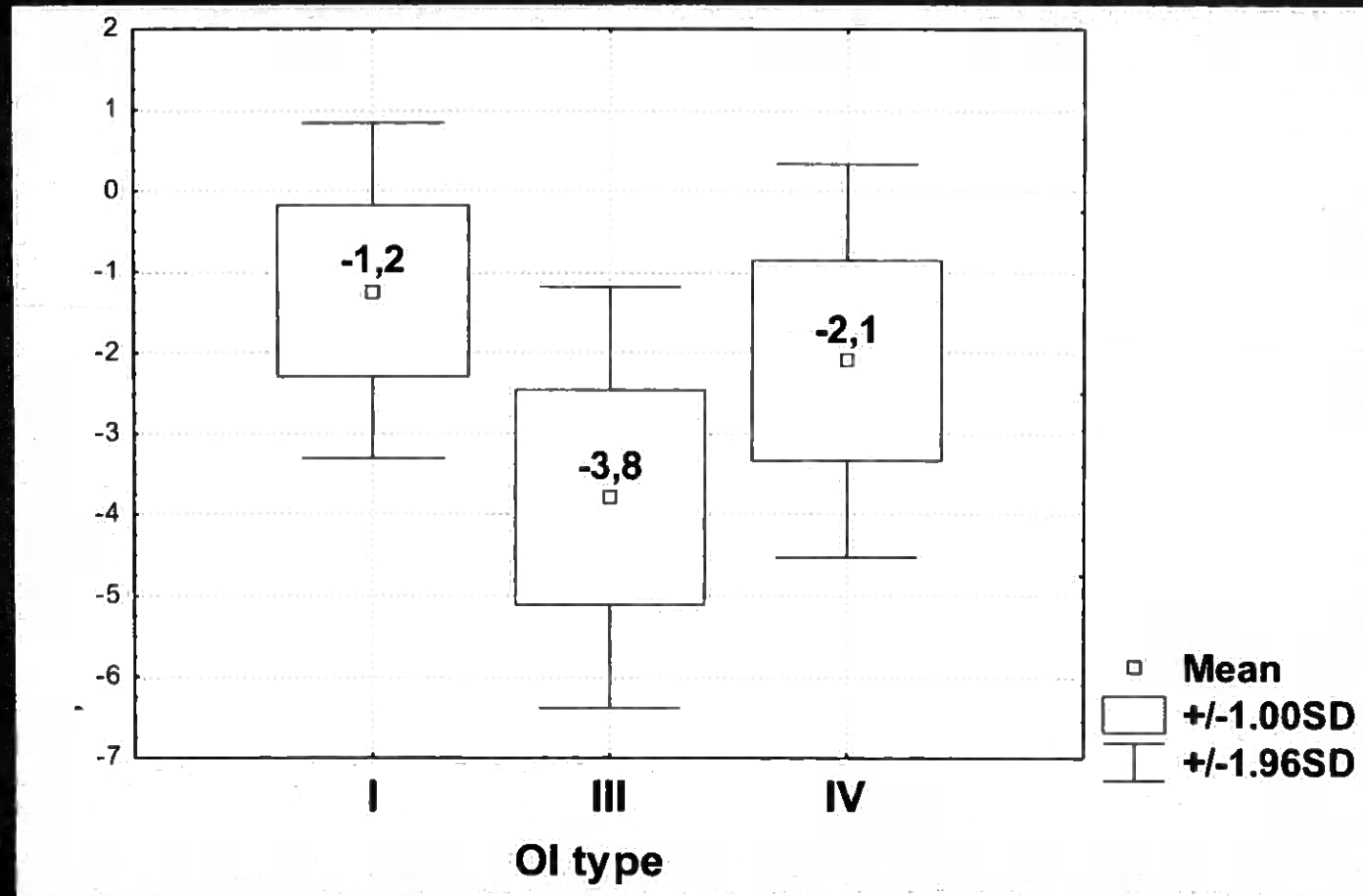
# Inne objawy

- wady postawy: boczne skrzywienie kręgosłupa, zwiększona kifoza odcinka piersiowego
- drobna budowa ciała z zaburzonymi proporcjami i symetrią spowodowanymi deformacjami kończyn i tułowia
- obniżona wysokość ciała
- obniżona gęstość mineralna kośćca (ASBMR – OI ze zwiększoną gęstością mineralną)



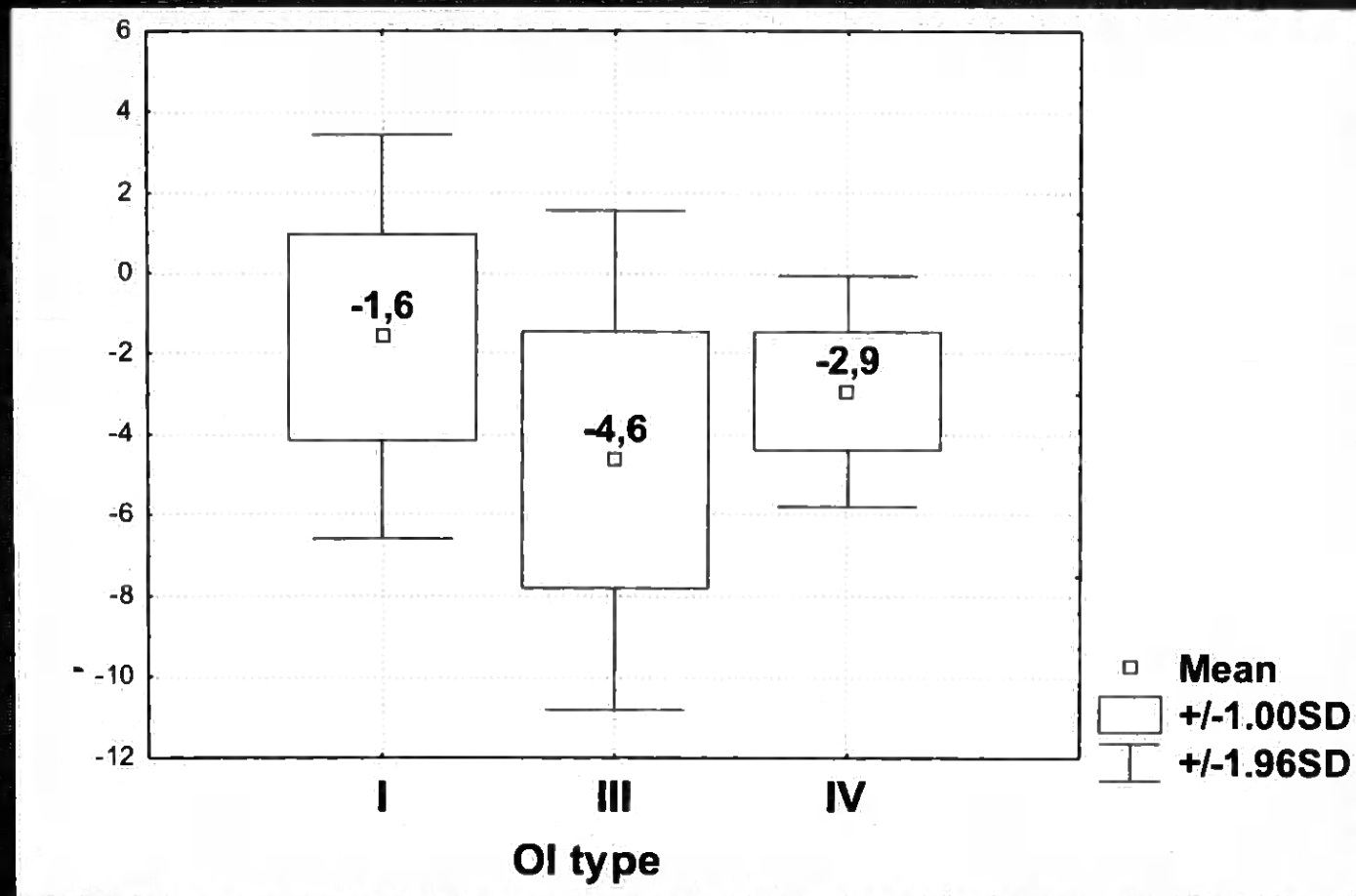


# Gęstość mineralna kości w projekcji Total body w poszczególnych typach OI ( $p=0,00005$ )



Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki  
z rozpoznaniem OI  
typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

# Gęstość mineralna kości w projekcji AP Spine w poszczególnych typach OI ( $p=0,05$ )



Wyniki badań 83 pacjentów Kliniki  
z rozpoznaniem OI  
typ I – 34 dzieci, typ III – 30, typ IV – 19

# Ogólnoustrojowe zaburzenia tkanki łącznej

- wiotkość stawów, więzadeł, osłabienie siły mięśniowej (ASBMR), nawracające zwichnięcia
- skłonność do przepuklin
- scieńczenie skóry
- skłonność do krwawień (!) i krwawych podbiegnięć, do tworzenia wybroczyn
- skłonność do tworzenia dużych blizn i bliznowców
- problemy ze strony układu oddechowego (!)
- problemy kardiologiczne (!)

(!) w/w objawy mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu

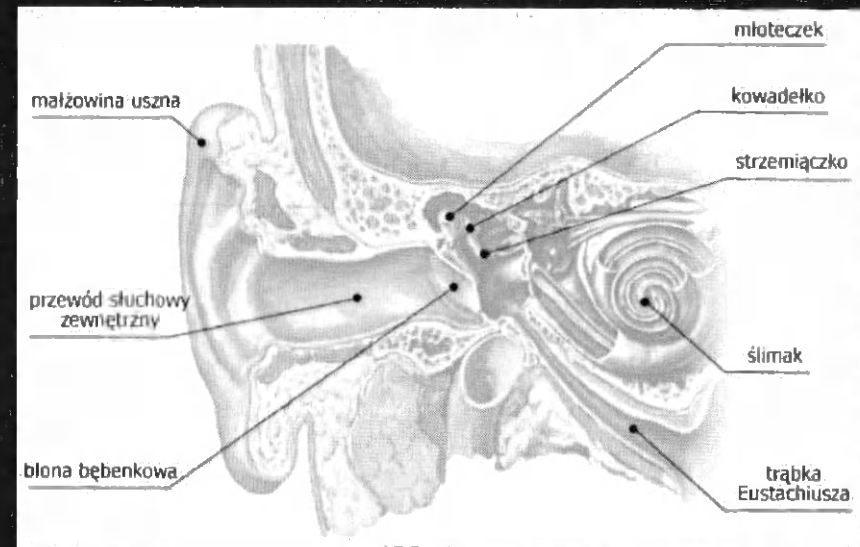
# Narząd wzroku

- u 50%
- niebieskie zabarwienie twardówek
- większa przejrzystość i ścięczenie powodowane zmniejszoną ilością macierzy kolagenowej
- niepełnowartościowy kolagen
- bardziej wrażliwe na urazy
- astygmatyzm
- krótkowzroczność



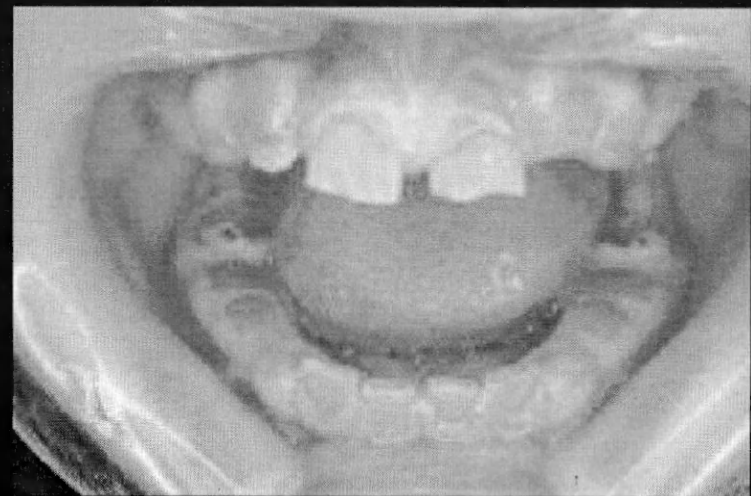
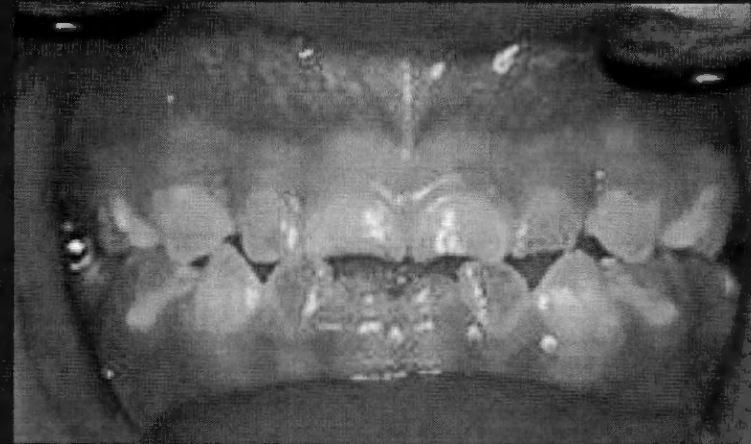
# Narząd słuchu

- po 20 r.ż
- upośledzenie słuchu jako skutek:
  - zmian naczyniowych
  - nieprawidłowej budowy kosteczek słuchowych
  - nieprawidłowości więzadeł utrzymujących kosteczki słuchowe i błony bębenkowe
  - unieruchomienia strzemiączka



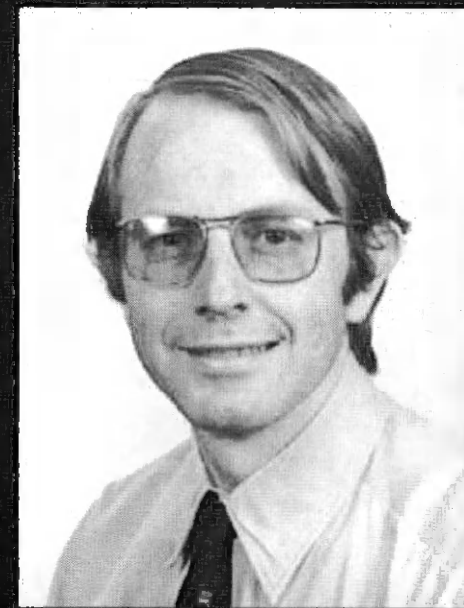
# Dentinogenesis imperfecta

- u 50%
- niepełne tworzenie zębiny
- uszkodzenia w uzębieniu mlecznym i stałym
- nadwrażliwość na wszelkie bodźce
- kolor szaro - brązowy lub bursztynowy
- skrócenie i zniekształcenie korzeni, cienkie, kruche szkliwo



# Wrodzona łamliwość kości

- nie każdy chory przejawia wszystkie z wyżej wymienionych cech
- ich występowanie oraz nasilenie objawów zależy od typu wrodzonej łamliwości kości, który z kolei uwarunkowany jest określonym defektem genetycznym
- wg klasycznego podziału Sillence'a z 1979 roku wyodrębniono cztery typy osteogenesis imperfecta



# Typ I

- najczęstsza i najłagodniejsza postać
- prawidłowa wysokość ciała
- całkowity brak lub niewielkie deformacje kości
- umiarkowana łamliwość
- upośledzenie słuchu
- błękitne zabarwienie twardówek
- **IA** - z prawidłową budową zębów
- **IB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie – zwykle autosomalne dominujące





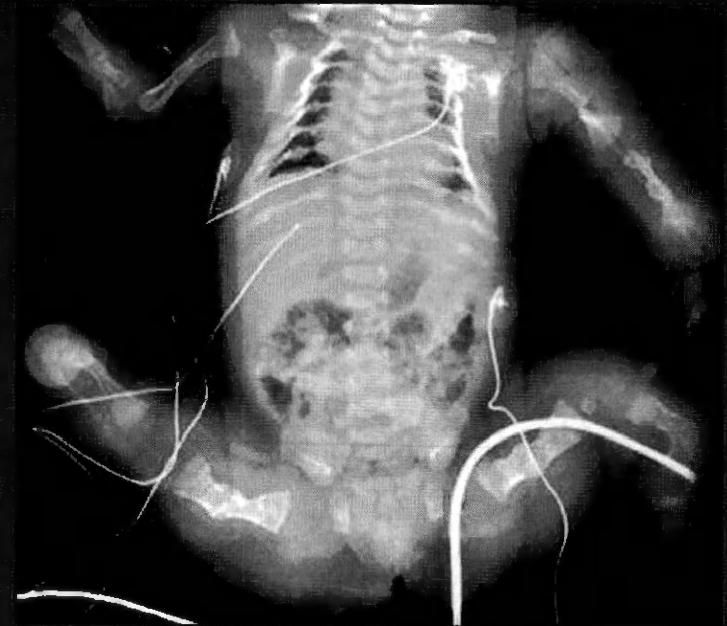
# Typ II

- najcięższa, letalna postać, w której dochodzi zazwyczaj do obumarcia płodu lub zgonu okołoporodowego
- nieliczne przeżywają dłużej
- skrajnie nasiloną łamliwość kości, znaczne deformacje i liczne złamania już wewnątrzmaciczne, dotyczące czaszki, kręgosłupa, żeber i kości długich
- zazwyczaj niska masa urodzeniowa
- kości czaszki są bardzo miękkie, możliwe jest makrogłowie
- kończyny dolne zniekształcone, ustawione w pozycji żaby
- klatka piersiowa jest zmniejszona, płuca niedorozwinięte
- twardówki intensywne niebiesko lub szaro zabarwione
- przyczyną zgonu są najczęściej powikłania oddechowe lub sercowe



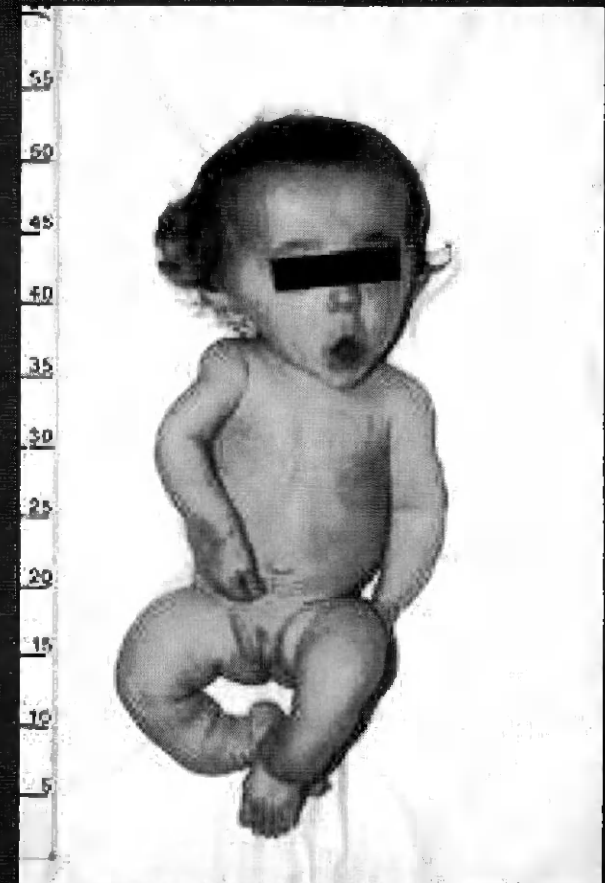
## Typ II c.d.

- w obrazie radiologicznym występują skrócone i zdeformowane kości długie, pokryte zgrubieniami żebra, spłaszczone kręgi, bardzo słabo lub wręcz niewapniona kości czaszki
- genetyka:
  - mutacje de novo o dziedziczeniu autosomalnie dominującym
  - dziedziczenie autosomalnie recesywne (czasami w badaniach genetycznych można wykazać, iż jest to typ VII lub VIII)
  - mozaicyzm rodzicielski



# Typ III

- postać postępująco – deformująca
- najcięższą odmianą u dzieci przeżywających poza okres noworodkowy
- złamania kości występują już w okresie prenatalnym
- głowa jest często duża, kości czaszki miękkie, twarz trójkątna
- postać ta w okresie okołoporodowym zwykle nie jest letalna, ale nawracające złamania i ciężkie, postępujące deformacje kości powodują niemożność chodzenia
- chore dzieci spędzają swoje życie na wózku inwalidzkim lub w pozycji leżącej, a ich zgon następuje często w dzieciństwie



# Typ III c.d.

- niskorosłość
- osteoporoza
- boczne skrzywienie kręgosłupa
- znaczne, postępujące deformacje oraz duża łamliwość kości
- sercowaty lub trójkątny kształt czaszki
- upośledzenie słuchu
- prawidłowe lub jaśniejące z wiekiem błękitne twardówki
- **IIIA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IIIB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie
  - autosomalnie dominujące
  - mutacje de novo
  - autosomalnie recesywnie (typ VII lub VIII)

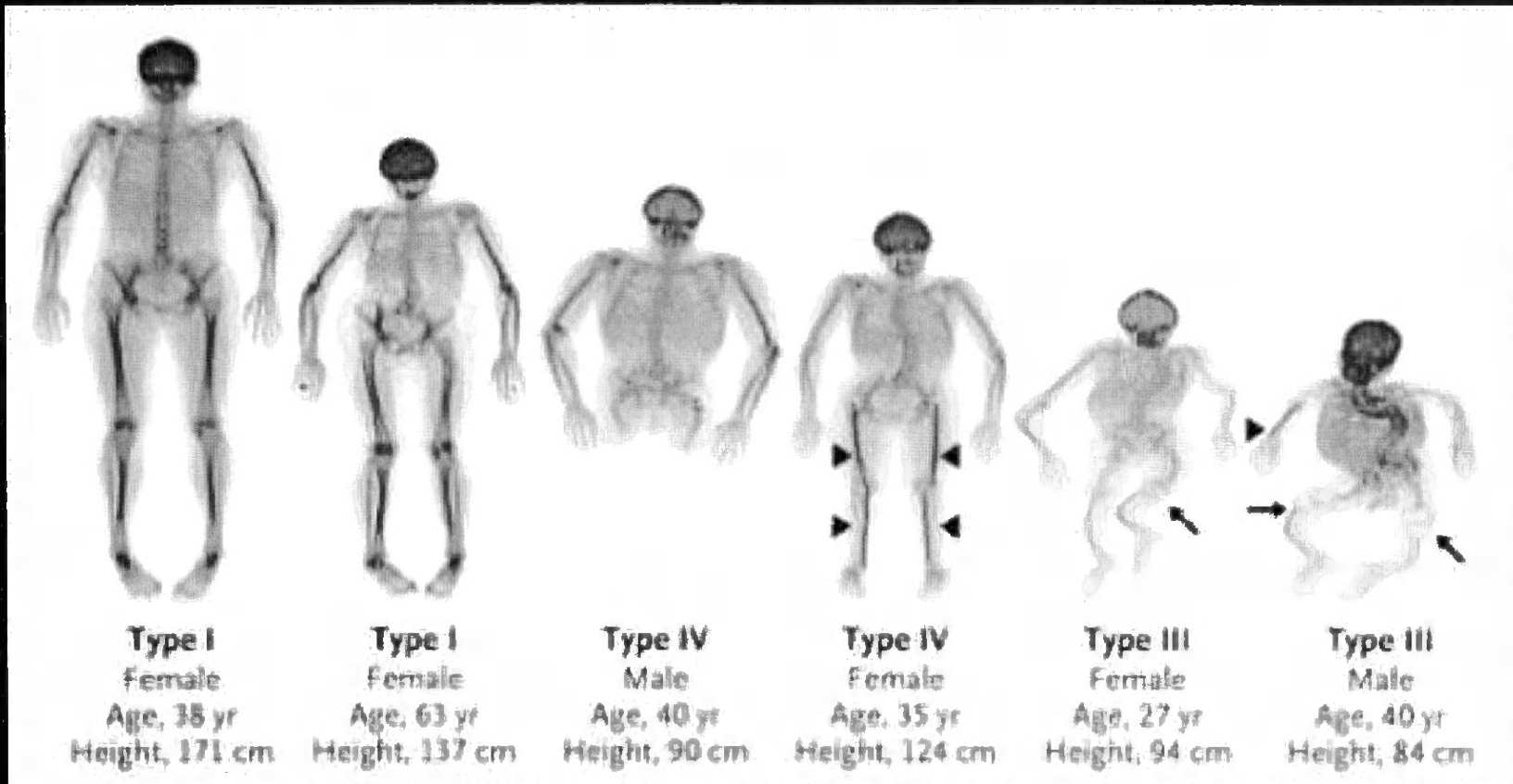


# Typ IV

- typ średniociężki
- pośredni pomiędzy I a III
- złamania rozpoczynają się najczęściej po rozpoczęciu chodzenia
- zwykle brak upośledzenia słuchu
- najczęściej prawidłowe lub szare twardówki
- możliwa jest niskorosłość, wygięcie kości długich, skrócenie kości udowych i ramiennych, skolioza, wiotkość więzadeł
- **IVA** - z prawidłowym uzębieniem
- **IVB** - z dentinogenesis imperfecta
- dziedziczenie:
  - autosomalnie dominujące
  - mozaicyzm rodzicielski
  - dziedziczenie recesywne
  - wiele jest mutacji de novo



# Wrodzona łamliwość kości – osoby dorosłe



Reeder J., Orwoll D. NEJM 2006

# Nowe typy wrodzonej łamliwość kości

Nowsze opracowania, do wyżej wymienionych typów  
dodają kolejne, które nie są związane  
z defektem genu kolagenu

# Typ V

- klinicznie podobny do IV
- charakteryzuje się przerastaniem kostniny w miejscu złamania oraz zwapnieniem błony międzykostnej pomiędzy kośćmi przedramienia, co ogranicza zakres supinacji i pronacji
- znamienne jest obraz histopatologiczny kości – włóknopodobny i brak prawidłowego utkania beleczkowego
- dziedziczenie jest autosomalne dominujące
- 2012r.- mutacja genu IFITM5 (interferon induced transmembrane protein 5)





# Typ VI

- objawy kliniczne podobne do typu IV
- w badaniu histopatologicznym stwierdza się nieprawidłowe blaszki kostne o budowie łusek
- dziedziczenie jest autosomalne dominujące lub recesywne
- mutacja genu `FKBP10/SERPINF1` kodującego glikoproteinę PEDF (pigment epithelium-derived factor)



# Typ VII i VIII

## Typ VII

- klinicznie podobny do typu II, III lub IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu *CTRAP* (cartilage-associated protein gene).



## Typ VIII

- klinicznie podobny do typu II lub III
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu *P3H1* (*LEPRE1*) (prolyl 3-hydroxylase 1 gene)



# Typ IX, X, XI,...

## Typ IX

- klinicznie podobny do typu II, III
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu PPIB



## Typ X

- klinicznie podobny do typu IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu SERPINH1



## Typ XI

- klinicznie podobny do typu II, III lub IV
- dziedziczenie jest autosomalne recesywne
- mutacja genu SP7 (OSX)

...?

# Nowe spojrzenie

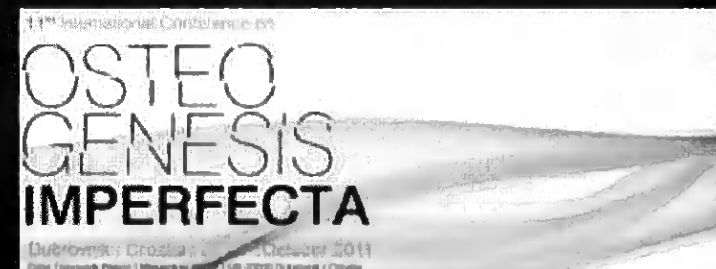
Z uwagi na to, iż ostatnie typy zostały wyodrębnione wyłącznie na podstawie badań molekularnych, wielu autorów uważa, iż klasyfikacja nie powinna być rozszerzana poza pierwszych 5-6 typów

International Nomenclature Committee for Constitutional Disorders of the Skeleton

(9th ISDS meeting Boston 2009, opublikowane Am J Med Gen 2011, 11th International Conference on OI Dubrovnik 2011)



- Non-deforming OI with blue sclerae (I)
- Common variable OI with normal sclerae (IV)
- OI with calcification in inter-osseous membranes (V)
- Progressively deforming OI (III)
- Perinatally lethal OI (II)



# Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

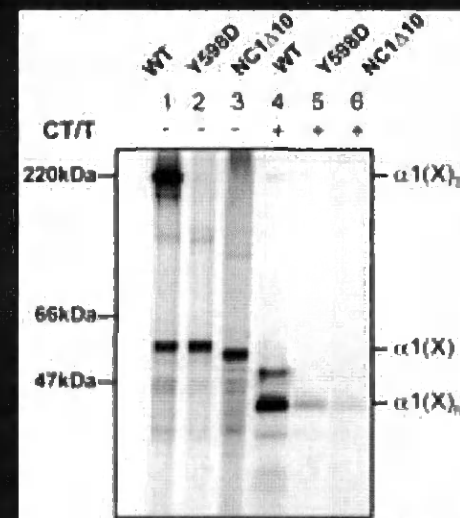
- Objawy kliniczne
- Zdjęcia rtg



- DXA (Z-score typowo od -1,0 do -3,0)
- Badania biochemiczne (markery obrotu kostnego, propeptyd prokolagenu - ilościowo)

# Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

- Hodowla fibroblastów i analiza elektroforetyczna białek
- ↓ PEDF (pigment epithelium-derived factor) u pacjentów z OI t.VI (mutacja SERPINF1)



# Diagnostyka wrodzonej łamliwości kości

- Badania molekularne
  - genów kolagenu COL1A1 i COL1A2 – opisano ponad 1000 wariantów mutacji (9 nowych wariantów stwierdzono w naszej klinice)
  - innych genów OI, w tym recesywnych

European Journal of Human Genetics (2012) e1–e4; doi:10.1038/ejhg.2012.210  
© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 1018-4813/12  
www.nature.com/ejhg



## CLINICAL UTILITY GENE CARD

### Clinical utility gene card for: osteogenesis imperfecta

Fleur S van Dijk<sup>\*1</sup>, Raymond Dalgleish<sup>2</sup>, Fransiska Malfait<sup>3</sup>, Alessandra Maugeri<sup>1</sup>, Agnieszka Rusinska<sup>4</sup>,  
Oliver Semler<sup>5</sup>, Sofie Symoens<sup>3</sup> and Gerard Pals<sup>1</sup>

*European Journal of Human Genetics* advance online publication, 26 September 2012; doi:10.1038/ejhg.2012.210



# Mutacje genu *COL1A1* u 10 pacjentów

Pacjent (nr)	Wiek / płeć	Liczba złamań	Z-score	Mutacja <i>COL1A1</i>
GP (1)	10/chł	7	-3,3	novel mutation P193L, del_C CCT-CTG Pro-Leu
SK (5)	9/dz	3	-1,8	novel mutation G164V, ins_T TGG-TGT Gly-Val
ZJ (6)	12/chł	5	-3,2	novel mutation P143R, CCC-CGC Pro-Arg
CP (15)	15/dz	4	-0,7	novel mutation ekson 8 del_C_ins_TG, frame SH
KŁ (32)	7/chł	4	-2,1	novel mutation E29X, GAG-TAG__FR1, Glu-STOP,
SK (30)	11/dz	11	-1,2	novel mutation A498Q__fs_GCA- CAG__FR10__del_C, Ala-Gln
GN (28)	5/dz	18	-7,1	novel mutation P670P__fs__, CCT- CCG__FR13__del_A, Pro-Pro rs72651634
ZS (31)	12/chł	7	-1,6	novel mutation P1008P__fs__, CCC- CCC__FR18__del_C, Pro-Pro
SB (33)	5/chł	4	-2,7	R415X, CGA-TGA_Arg-STOP, rs72648326
CA (41)	15/chł	4	-2,3	novel mutation K781R, AAG-AGG_Lys-Arg

Rusinska et al. ICCBH6, ESCEO13-IOF Ost Int 2013

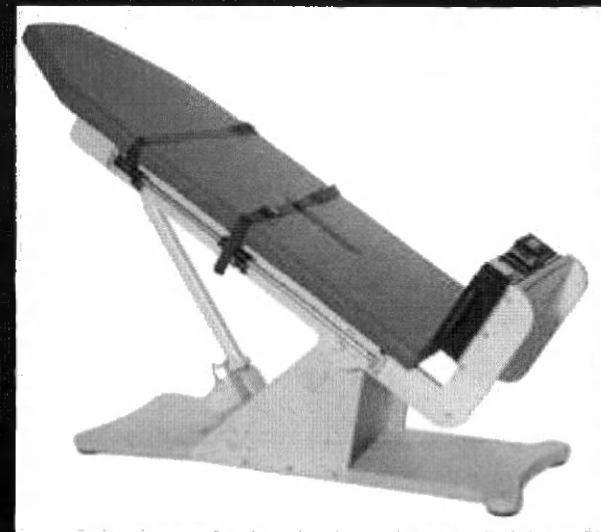
# Leczenie wrodzonej łamliwości kości

- brak leczenia przyczynowego
- cele leczenia objawowego
  - zmniejszenie ryzyka złamań
  - korekcja deformacji kostnych
  - zwiększenie gęstości mineralnej kości
  - zminimalizowanie bólu
  - zwiększenie mobilności i niezależności pacjenta



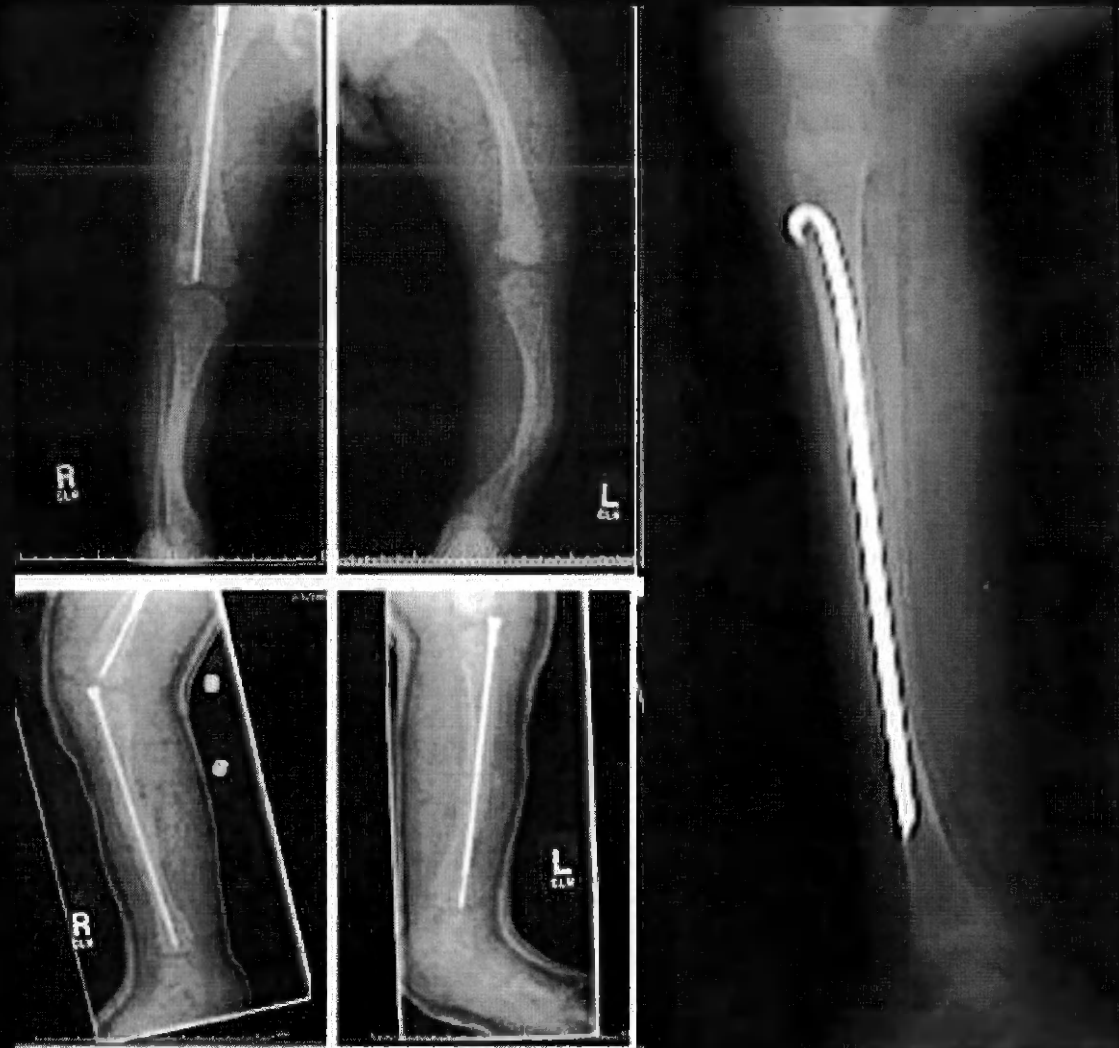
# Leczenie

- Rehabilitacja
- Wibroterapia – platforma wibracyjna Galileo



# Leczenie złamań i deformacji kostnych

- Zaopatrzenie ortopedyczne
- Leczenie operacyjne



# Złoty standard u dzieci - pręty teleskopowe



# Leczenie farmakologiczne

## Suplementacja

- Preparaty wapnia  
— monitorowanie: kalciuria, usg nerek
- Preparaty witaminy D  
— monitorowanie: 25OHD



# Bisfosfoniany w OI

- Leczenie antyresorpcyjne – bisfosfoniany off-label
  - pamidronian (pierwsze 2-4 lata najskuteczniejszy)
  - ryzedronian (1 rok najskuteczniejszy)
  - alendronian – FDA nie zaleca w OI
  - ibandronian
  - zoledronian
  - neridronian



# Pamidronian



- Farmakoterapia niestandardowa – zgoda pacjenta/rodziców
- Wlew i.v. 2-4 godz., kontrola kalcemii
- Schemat wg Glorieux i wsp., NEJM 1998
- Pełna dawka 3-5 lat, następnie do zakończenia wzrastania 1/2 dawki
- Po osteotomii odstęp 4 m-ce, przed - 48 godzin

Wiek dziecka	Pierwszy cykl		Kolejne cykle	Odstępy między cyklami
	1 doba	2 i 3 doba	1-3 doby	
1 rok życia	0,25 mg/kg	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	2 miesiące
2-3 rok życia	0,38 mg/kg	0,75 mg/kg	0,75 mg/kg	3 miesiące
>3lat	0,5 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	4 miesiące



# Po leczeniu w rtg „zebra lines”

50-3 SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4  
Lec: 522510121612817

Se: 1/1  
Im: 1/1

TOPINE

2010 Dec 17  
19:27:12  
img



ASBMR Shapiro et. al



# Ocena efektów leczenia u osób dorosłych

## Metaanalizy

- Phillipi et al. 2008 (Cochrane) – poprawiają BMD, nie wiadomo jak wpływają na złamania
- Dwan et al. 2014 (Cochrane), Hald et al. 2014 – poprawiają BMD, ale nie wiadomo czy zmniejszają częstość złamań
- Shi et al. 2015 – zmniejszają częstość złamań u dzieci, ale nie u dorosłych
  
- ASBMR Shapiro et al.

# Badania kliniczne u dorosłych

Type of study	Study medication	Study period	Treatment arm (n)	n	Mean age (s.d.)	No fracture (n (%))	At least one fracture (n (%))	Outcome, mean % change LS BMD (s.d.)	Mean % change total hip BMD (s.d.)
Double-blinded, placebo-controlled RCT	Oral alendronate vs placebo	36 months	Treatment	31	36 (12)	21 (67.7)	10 (32.3)	10.1 (9.8) <sup>a,b</sup>	3.3 (0.5) <sup>a,b</sup>
			Placebo	33	37 (12)	22 (66.7)	11 (33.3)	0.7 (5.7)	-0.3 (0.6)
Double-blinded, placebo-controlled RCT	I.v. neridronate vs no treatment	12 (24) months	Treatment	31	35.1 (7.1)	30 (96.7)	1 (3.3)	3.0 (4.6) <sup>a,c</sup>	4.3 (3.9) <sup>a,c</sup>
			No treatment	15	34.7 (9.3)	13 (86.6)	2 (15.4)	-0.8 (7.7)	-0.5 (5.2)
Prospective non-randomized	I.v. zoledronic acid every 6 months	36 months	Treatment	10	37 (12)	10 (100.0)	0 (0)	13.9 <sup>b</sup>	3.8 <sup>a,d</sup>
Observational, non-randomized	I.v. pamidronate, oral alendronate, and oral risedronate	<161 months	Pamidronate	28	42.2 (12.1)	NA	NA	4.3 (2.5) <sup>b,e</sup> -15.9 (8.0) <sup>b,f</sup>	NA
			Alendronate	10	35.1 (9.9)	NA	NA	3.1 (2.8) <sup>b,e,g</sup> -6.2 (3.6) <sup>b,f,g</sup>	NA
			Risedronate	17	40.0 (9.1)	NA	NA	3.1 (2.8) <sup>b,e,g</sup> -6.2 (3.6) <sup>b,f,g</sup>	NA
			Not treated	35	38.2 (11.6)	NA	NA	NA	NA
Retrospective cohort study	Alendronate, risedronate, zoledronic acid, and rhPTH	<1-9 years	Bisphosphonate	10	32.3 (14.1)	2 (20.0)	8 (80.0)	Median, 15.1 (range 6.9-43.7)	NA
			rhPTH	2	32.5 (16.3)	0 (0)	2 (100.0)	27.2-40.3	NA
Prospective, observational study	Risedronate	24 months	Risedronate	27	39 (range 18-76)	13 (48.1)	14 (51.9)	3.8 <sup>a,d</sup>	-1.8

# Nowe terapie ?



- Denosumab (Semler et al. 2012)
- Teriparatyd (Orwoll et al. 2014)
- Hormon wzrostu +bisf (Antoniazzi et al. 2010)
- Przeciwciała p/sklerostynie (ASBMR – myszy)
- Raloksyfen (ASBMR – myszy)
- Białko wiążące receptora aktywiny A (ASBMR – szczury)
  
- Terapia komórkowa (ASBMR – myszy)
  - Horwitz E.M. i wsp. 1999 r. - przeszczep komórek macierzystych szpiku (prekursorów m.in. osteoblastów) - 3 dzieci
  - 1999 r. – przeszczep MSC przez żyłę popowinową do płodu w 32 hbd
- Terapia genowa
  - Chamberlain J.R. i wsp. 2004 r. - modyfikacja komórek macierzystych pacjenta poza jego organizmem (zablokowanie wadliwego genu) i następnie podanie komórek choremu - 2 pacjentów

# Monitorowanie

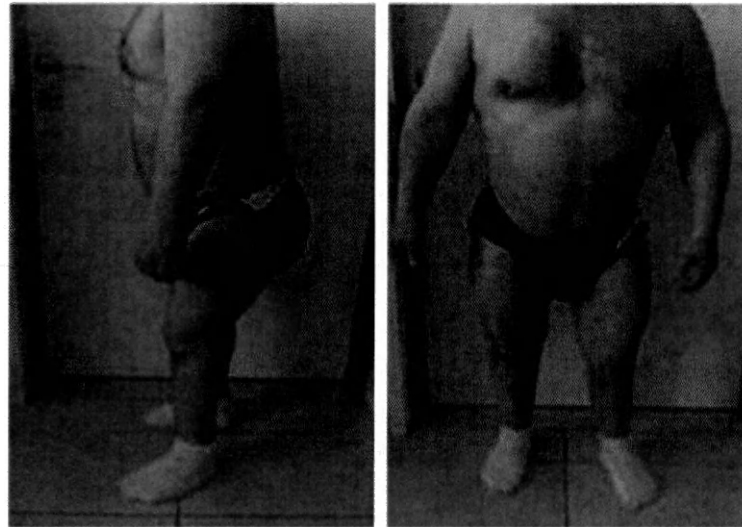
## - opieka interdyscyplinarna

- Monitorowanie farmakoterapii: Ca, usg nerek, 250HD co 3-6-12 m-cy (dawkowanie leków na kg masy ciała)
- Badanie fizykalne, ocena masy i wys., rutynowe badania laboratoryjne con. 1x w roku
- DXA 1x w roku
- Ortopeda con. 1x w roku
- Specj. rehabilitacji con. 1x w roku
- Stomatolog con. 1x w roku
- Ocena wzroku i słuchu co 2-3 lata
- ECHO serca
- Ocena funkcji płuc



**Dziękuję**





**Zdj. 1, 2**

-----  
Niskorosłość i deformacja szpotawa kończyn dolnych u opisywanego chorego (zdjęcia sylwetkowe opisywanego chorego wykonane po zakończeniu leczenia złamań)



## Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku

## Delayed diagnosis and difficulties in the management of hypophosphatemic rickets in a 7-year-old girl – a case report

<sup>1</sup>Katarzyna Wrzolek, <sup>1</sup>Izabela Rysz, <sup>2</sup>Witold Koflątaj, <sup>3</sup>Barbara Koflątaj, <sup>2</sup>Maria Klatka

<sup>1</sup>Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie <sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
<sup>3</sup>Katedra i Zakład Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>1</sup>Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin <sup>2</sup>Children's University Hospital in Lublin  
<sup>3</sup>Chair and Department of Epidemiology, Medical University of Lublin

### Słowa kluczowe

krzywica hipofosfatemiczna, rozpoznanie, błędne rozpoznanie, leczenie

### Key words

hypophosphatemic rickets, diagnosis, misdiagnosis, treatment

### Streszczenie

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*, XLH). Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrastania, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny). U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Rzadziej opisywane są krzywice dziedziczne autosomalnie dominująco (ADHR), autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta. Przedstawiamy przypadek 7-letniej dziewczynki znajdującej się pod opieką endokrynologiczną ze względu na rozpoznaną krzywicę hipofosfatemiczną. Pacjentka od 11 miesięcy życia pozostawała pod kontrolą Poradni Ortopedycznej z powodu szpotawości kończyn dolnych. W związku z brakiem skuteczności typowego leczenia za pomocą preparatów witaminy  $\text{D}_3$  dziecko w wieku 4

### Abstract

Hypophosphatemic rickets are a heterogenic group of diseases, caused by phosphate metabolism disorders. The most widespread and the best known type is the X-linked hypophosphatemia (XLH). Its initial clinical symptoms usually appear in the first two years of the patient's life. Predominant manifestations include deformation of, usually lower, extremities, growth disturbances, distorted body proportions (short limbs), and teeth abnormalities (dental abscesses, decreased mineralization of dentin). Patients affected by XLH exhibit hypophosphatemia, regular calcemia, a normal or low level of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Other types of rickets are less frequent; these include autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR), paraneoplastic syndrome and rickets connected to McCune-Albright syndrome. The present article discusses the case of a 7-year-old girl, currently undergoing endocrinological treatment due to the diagnosed hypophosphatemic rickets. The patient has been treated at Orthopedic Clinic since she was 11 months old, because of varus deformity of legs. Due to the fact that treatment with vitamin  $\text{D}_3$  supplements proved to be unsuccessful, the child was directed to Endocrinology Clinic when she was 4 years and 3 months old. Following the proper diagnosis and





lat i 3 miesięcy skierowano do diagnostyki endokrynologicznej. Po ustaleniu właściwego rozpoznania i gruntownej modyfikacji terapii uzyskano poprawę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz umiarkowane przyspieszenie tempa wzrastania. Nadal utrzymują się duże deformacje kończyn dolnych. Obecny stan wiedzy nie pozwala na całkowite wyleczenie pacjentów z rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną. Terapia jest długotrwała i wymaga współpracy ze strony chorego, który musi zażywać leki wielokrotnie w ciągu dnia oraz zgłaszać się na badania kontrolne kilka razy w roku. Pomimo wczesnego rozpoczęcia leczenia nie zawsze jesteśmy w stanie zapobiec deformacjom kończyn dolnych oraz niedoborowi wzrostu. Wydaje się, że gotowe schematy terapeutyczne nie sprawdzają się w leczeniu tej choroby i mogą prowadzić do poważnych skutków niepożądanych, tj. wtórnej nadczynności przytarczyc, nefrokalcynoz, czy niepowodzeń w postaci deformacji kończyn i zahamowania wzrastania.

Endokrynol. Ped. 2016.15.3.56.55-64.  
© Copyright by PTEIDD 2016

## Wstęp

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym, prowadzącymi do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrastania [1–3]. W większości przypadków problem dotyczy ujemnego bilansu wapnia i/lub niedoboru, zaburzenia aktywacji lub funkcji witaminy (działanie receptorowe lub pozareceptorowe) mającej udział w regulacji gospodarki wapniowej. Znacznie rzadziej powodem są zaburzenia gospodarki fosforanowej manifestujące się jako heterogenna grupa krzywicy hipofosfatemicznych [3–5].

Termin krzywice hipofosfatemiczne obejmuje choroby:

a) zależne od fosfatoniny FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca i autosomalnie recesywna krzywica hipofosfatemiczna, XHR).

b) powodowane mutacjami różnych genów zaangażowanych w regulację resorpcji fosforu w nerkach (*PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*), która indukuje wzrost poziomu krążącego FGF23,

the thorough modification of the treatment, the parameters of calcium-phosphate metabolism enhanced and the rate of growth was moderately improved. Lower limbs have remained severely deformed. The current state of research does not allow for full clinical recovery in patients with diagnosed hypophosphatemic rickets. The therapy is long and requires cooperation from the patient, who has to take medicines multiple times a day and present for control tests several times a year. In spite of the early onset of therapy, deformation of lower limbs and insufficient growth cannot be prevented in every case. It appears that the ready therapeutic regimens fail in treating the disease and may also lead to serious side effects, manifesting as secondary hyperparathyroidism, and nephrocalcinosis; moreover, they fail in alleviating limb deformations and growth disturbances.

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.3.56.55-64.  
© Copyright by PTEIDD 2016

c) niezależne od FGF23, takie jak wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią (HHRH), uwarunkowaną mutacjami w genie kodującym (zależny od sodu transporter fosforu *SLC34A3*).

Fosfor w organizmie człowieka w 80–90% występuje w części mineralnej kości jako związki hydroksyapatytów. Stężenie jonów fosforanowych zmienia się wraz z wiekiem. Najwyższy poziom osiąga w okresie noworodkowym (1,88–2,4 mmol/l), następnie poziom ten spada, wynosząc u niemowląt 1,3–2,0 mmol/l, a u młodzieży 0,7–1,3 mmol/l. Utrzymanie prawidłowego poziomu fosforu w surowicy zależne jest od podaży fosforanów w diecie, absorpcji jelitowej tego pierwiastka oraz reabsorpcji nerkowej. Wchłanianie jelitowe fosforu zachodzi w jelicie cienkim zarówno w procesie czynnego transportu przezkomórkowego zależnego od kotransportera sodowo-fosforanowego typu IIb (NPT 2b), jak i transportu okołokomórkowego, uzależnionego od stężenia jonów fosforanowych w świetle jelita. Reabsorpcja zwrotna fosforu zachodzi głównie w cewce proksymalnej kanalika nerkowego przy udziale kotransporterów zależnych od sodu typu 2a i 2c (NPT 2a i 2c) [2,3,6]. Hemostaza fosforanowa regulowana jest poprzez parathormon i aktywną witaminę D, a także poznany w ostatnich latach

czynnik wzrostu fibroblastów FGF 23 (ang. *fibroblast growth factor*) [1–3].

FGF 23 należy do grupy substancji białkowych – fosfatonin. Produkowany jest przez osteoblasty, osteoklasty oraz odontoblasty. FGF 23 obniża stężenie fosforu w organizmie w dwóch mechanizmach. Poprzez obniżenie ekspresji kotransporterów zależnych od sodu (NPT 2a i 2c) w kanalikach nerkowych zmniejsza reabsorpcję zwrotną fosforu w cewce proksymalnej, co doprowadza do zwiększenia wydalania fosforu w nerkach. Dodatkowo peptyd FGF 23 ogranicza absorpcję jelitową przez obniżenie produkcji aktywnej witaminy D, hamując aktywność 1-alfa hydroksylazy [2,3,5–7]. Przy prawidłowej funkcji wydzielniczej nerek nadmierna produkcja FGF 23 powoduje hipofosfatemię oraz obniżenie poziomu kalcytriolu, co prowadzi do podwyższenia wydzielania parathormonu, demineralizacji kości i rozwoju krzywicy hipofosfatemicznej [1–3,5,7–9].

Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*, XLH). Występuje z częstością 1/20 000 urodzeń [1,2,8]. Choroba dziedziczona jest jako cecha dominująca spowodowana mutacją w genie PHEX (ang. *phosphate regulating gene with homologues to endopeptidases located on the chromosome X*), zlokalizowanym na chromosomie X w rejonie Xp22.2-p22.1. Gen PHEX koduje syntezę endopeptydazy PHEX, rozkładającej FGF23. Mutacja w tym genie powoduje zwiększenie poziomu FGF 23 we krwi, co doprowadza do zwiększenia utraty fosforanów w nerkach oraz zmniejszenia syntezy  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [1,3,5,10,11].

Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrastania, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny). U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [1–3,5,11]. Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ang. *autosomal dominant hypophosphatemic rickets*, ADHR), klinicznie podobna do XLH. ADHR spowodowana jest mutacją w genie kodującym FGF 23, polegającą na zamianie argininy na glutaminę w pozycji 176 lub 179, co powoduje zwiększenie stężenia we krwi FGF 23 odpornej na degradację. Wzrost stężenia we krwi wymienionego czynnika wzrostu fibroblastów prowadzi

do hiperfosfaturii, a tym samym do hipofosfatemii i osteomalacji [1–3,5].

Do krzywicy hipofosfatemicznych należą też rzadziej występujące: krzywica dziedziczna autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta [1–5].

## Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek 7-letniej dziewczynki znajdującej się pod opieką endokrynologiczną ze względu na rozpoznaną krzywicę hipofosfatemiczną. Pacjentka od 11 miesiąca życia pozostawała pod kontrolą Poradni Ortopedycznej z powodu szpotawości kończyn dolnych. Wykluczono chorobę Blounta, zastosowano wkładki pionujące. Od 1 do 4 roku życia w leczeniu otrzymywała 2000 j. witaminy  $\text{D}_3$  na dobę, w wieku 4 lat zwiększono dawkowanie leku do 2500 j./dobę. Do tej pory prowadzono leczenie bez kontroli metabolicznej. W związku z pogłębianiem się wady dziewczynkę w wieku 4 lat i 3 miesięcy skierowano do poradni endokrynologicznej w celu diagnostyki i leczenia.

W momencie pierwszej wizyty w poradni w badaniu fizykalnym stwierdzono niskorosłość, nadwagę oraz szpotawość goleni. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych: obniżony poziom fosforanów w surowicy (0,7 mmol/l), prawidłowy poziom wapnia oraz witaminy D ( $25\text{OHD}$ ), nie określano dobowego wydalania elektrolitów.

Do leczenia włączono mieszankę fosforanową (brak danych odnośnie do zastosowanej dawki leku). W wieku 4 lat 10 miesięcy otrzymała zalecenia stałego przyjmowania mieszanki fosforanowej w dawce  $4 \times 10$  ml (64 mmol fosforu na dobę). W wieku 5 lat w badaniach kontrolnych nadal utrzymywał się obniżony poziom fosforu w surowicy (0,9 mmol/l) przy prawidłowym poziomie wapnia i witaminy  $\text{D}_3$ . Stwierdzono poprawę stanu klinicznego dziecka, dziewczynka urosła około 4 cm w ciągu 10 miesięcy, nadal jednak wysokość utrzymywała się poniżej 3 percentyla. Zmodyfikowano leczenie: zalecono zwiększenie przyjmowanej mieszanki fosforanowej do  $5 \times 10$  ml (80 mmol fosforu na dobę). Przez kolejne 1,5 roku rodzice nie zgłosili się z dzieckiem na wizytę kontrolną.

Podczas wizyty w poradni endokrynologicznej w maju 2015 r. (wiek 6 lat  $\frac{7}{12}$ ) nie zaobserwowano poprawy klinicznej, w związku z czym pacjentkę skierowano do leczenia szpitalnego w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lu-

blinie. W tym czasie deformacja kończyn dolnych była już bardzo wyraźna (ryc. 1 i 2), wysokość ciała – znacznie poniżej 3 centyla (ryc. 3).

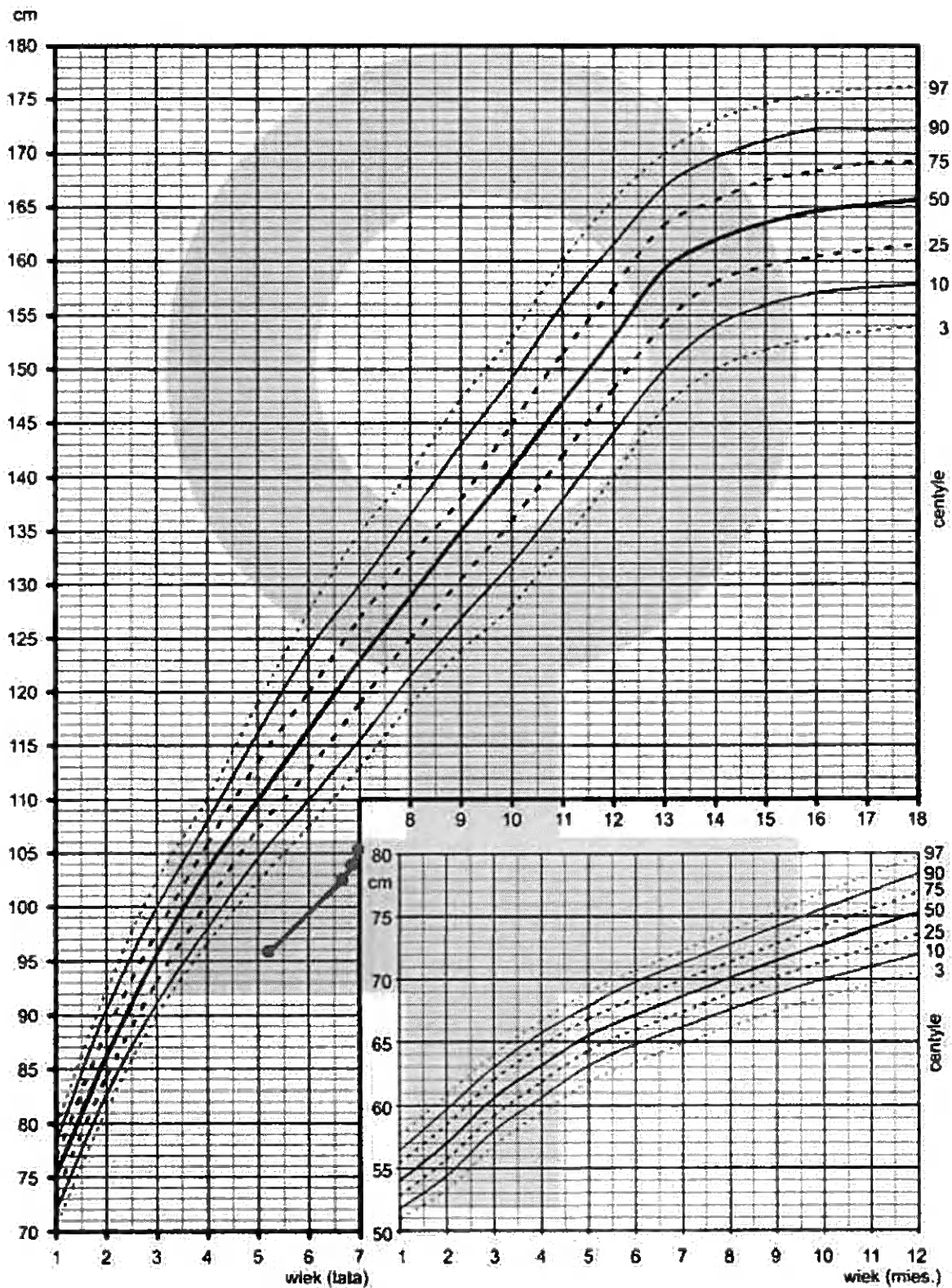


**Ryc. 1.** Znaczna deformacja kończyn dolnych u dziewczynki w wieku 6 lat i 7 miesięcy – ujęcie 1.  
**Fig. 1.** A considerable deformation of lower limbs in a girl aged 6 years and 7 months – view 1.



**Ryc. 2.** Znaczna deformacja kończyn dolnych u dziewczynki w wieku 6 lat i 7 miesięcy – ujęcie 2  
**Fig. 2.** A considerable deformation of lower limbs in a girl aged 6 years and 7 months – view 2.

W Klinice gruntownie zmodyfikowano leczenie i zastosowano maksymalne, jeszcze dość dobrze tolerowane dawki leków: zwiększono podaż mieszanki fosforanowej do 5 x 25 ml (200 mmol  $PO_4$ /dobę), witaminy  $D_3$  do 3000 j./dobę. Zalecono również ograniczenie chodzenia. W trakcie terapii poziom fosforu w surowicy nieznacznie wzrósł, dobowe wydalenie fosforanów w moczu okresowo przekraczało 100 mg/kg cc/dobę, kalcemia mieściła się w normie, kalciuria – znacznie (!)poniżej 1 mg/kg cc/dobę (tabela I). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej we wrześniu (wiek 6 lat  $^{10}/_{12}$ ) zwiększono dawkę witaminy  $D_3$  do 4000 j./dobę (z uwa-



Ryc. 3. Przebieg tempa wzrastania u pacjentki – wysokość ciała poniżej 3 centyla  
 Fig. 3. The rate of growth in the female patient – body height below the 3rd percentile

**Tabela I.** Schemat leczenia i uzyskane wyniki badań laboratoryjnych  
**Table I.** Treatment regimen and the obtained results of laboratory tests

Wiek dziecka	Schemat leczenia	Wyniki badań laboratoryjnych							
		Ca (sur.) [mmol/l]	PO <sub>4</sub> (sur.) [mmol/l]	25-OHD (sur.) [ng/ml]	1,25-(OH) <sub>2</sub> D (sur.) [pg/ml]	PTH (sur.) [pmol/l]	Ca(mocz) [mg/dobę]	PO <sub>4</sub> (mocz)	ALP(sur.) [U/l]
4 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	Witamina D <sub>3</sub> 2500j.	2.38	0,77	59,2	80	-	0,6	12,4 mg/dl	-
4 <sup>7</sup> / <sub>12</sub>	Mieszanka fosforanowa, dawka (?) witamina D <sub>3</sub> 2500 j.	2,48	0,77	-	-	-	-	-	648
4 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 4 x 10 ml(64 mmol PO <sub>4</sub> /db), witamina D <sub>3</sub> 2500 j.	2,40	0,77	-	-	5,77	-	-	-
5 <sup>1</sup> / <sub>12</sub>	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 5 x 10 ml(80 mmol PO <sub>4</sub> /db), witamina D <sub>3</sub> 2500 j.	2,42	0,87	52	76	-	-	116,8 mg/dl	-
6 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 5 x 25 ml (200 mmol PO <sub>4</sub> /db), witamina D <sub>3</sub> 3000 j., Calperos 3x3000 mg Alkalia T 3 x 1 g	2,08-2,13	0,68-0,97	35,39	49	5,48-15,52	23,0	521,9 mg/db	634
6 <sup>9</sup> / <sub>12</sub>	jak wyżej	2,00-2,28	1,03-1,06	36,34	-	8,62-11,43	7,7	2044,7 mg/db	606
6 <sup>11</sup> / <sub>12</sub>	Mieszanka fosforanowa 5 x 25 ml (200 mmol PO <sub>4</sub> /db). Calperos 3 x 3000 mg. Alkalia T 3 x 1g. zwiększono dawkę wit. D <sub>3</sub> do 4000 j/db	2,40	1,03	55,27	52,1	19,71	19,6	1970,3 mg/db	620

gi na tendencję wzrostu PTH w surowicy krwi przy stosunkowo niewysokim stężeniu 25OHD i 1,25(OH)<sub>2</sub>D w surowicy). Dziecko pozostaje pod stałą opieką endokrynologiczną i ortopedyczną.

Od chwili modyfikacji leczenia zaobserwowano umiarkowaną poprawę tempa wzrastania (ryc. 3).

## Dyskusja

Diagnostyka i leczenie heterogennej grupy choroób, jaką są krzywice hipofosfatemiczne, stanowią dziś ogromne wyzwanie. Najlepiej poznaną oraz najczęściej występującą w tej grupie krzywicy jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH). Szacuje się, że schorzenie to dotyka 1 na 20 000 żywych urodzeń [1,10,12]. Niezależnie od rodzaju dziedziczenia leczenie polega na doustnej podaży fosforanów, preparatów wapnia oraz witaminy D lub jej analogów – kalcytriolu [5,13,14] lub alfakalcydolu [15]. Rekomendowana dawka alfakalcydolu to 0,03–0,05 mikrograma/kg, przyjmowana raz dziennie, natomiast kalcytriolu 20–50 ng/kg/24 h 2 razy dziennie [14,15]. W przypadku oporności na leczenie maksymalne dawki dobowe wynoszą 2,5 g/24 h fosforanów i 3 ug/24 h kalcytriolu [14].

Balansowanie dawkami witaminy D, soli wapnia i fosforanów powinno być nakierowane z jednej strony na stałe uzupełnianie niedoborów fosforanów, z drugiej – na osiągnięcie stosunkowo niskich wartości PTH (w krzywicy tego typu łatwo o wtórną nadczynność przytarczyc, gdyż duże dawki fosforanów wiążą w przewodzie pokarmowym wapń i sprzyjają niedoborowi wapnia ustrojowego, a to sprzyja też hipokalcemii). Aby uniknąć ryzyka wtórnej nadczynności przytarczyc, należy stosować sole wapnia (podaż wapnia w diecie nie wystarczy!) tak, aby nie łączyć ich jednocześnie z podażą fosforanów. Dodatkowa podaż wapnia jest konieczna zwłaszcza u dzieci ze stosunkowo późno rozpoznaną krzywicą, gdyż późne rozpoznanie to pewność wyraźnie ujemnego bilansu wapniowego w organizmie – niedobór hydroksyapatytu stanowiącego główny rezerwuar wapnia (do 99% Ca ustrojowego).

Aby uniknąć biegunki, która bywa następstwem podaży dużych ilości fosforanów, należy ich dobową dawkę rozdzielić na wiele (4–5–6) mniejszych porcji. Ażeby z kolei zapobiec dużym wahaniom kalcemii, należy dobową dawkę soli wapnia rozdzielić na kilka (4–5) mniejszych porcji. Pozostaje tylko tak ustalić schemat leczenia, aby pory poda-

wania fosforanów i soli wapnia nie wypadły jednocześnie. Wniosek – wydaje się to niemal niewykonalne i w praktyce konieczne są kompromisy, ale dziecko i tak skazane jest na przyjmowanie leków w rytmie 7–8–9 dawek na dobę. Zmniejszenie częstotliwości podawania fosforanów kosztem zwiększenia dawki powoduje pojawienie się biegunek. Zmniejszenie częstotliwości podawania preparatów wapnia daje gorsze wyrównanie kalcemii i sprzyja większej aktywności przytarczyc.

Nadczynność przytarczyc bywa dość częstym powikłaniem nie tyle krzywicy hipofosfatemicznej, co jej leczenia. Wśród powikłań opisywano też pojawianie się zwapnień ektopowych, głównie wapnicy nerek [13,15,18]. Wydaje się jednak, że były to przypadki, w których leczenie prowadzono korzystając z gotowych schematów bez faktycznej i częstej kontroli metabolicznej przebiegu terapii, lub też sytuacje, w których należało dokonywać kompromisów wynikających z braku akceptacji rodziny dla częstego, w ciągu doby, podawania leków. Wapnieniu ektopowemu sprzyja wzrost iloczynu Ca x PO<sub>4</sub> w surowicy krwi – ponad 5–6 (mmol/l)<sup>2</sup>. Uzyskanie naprawdę wysokich fosfatemii jest wyjątkowo mało prawdopodobne, pojawianie się zwapnień możliwe jest natomiast wtedy, gdy chcąc zmniejszyć liczbę dobowych dawek leków, decydujemy się na podanie zaplanowanej dobowej ilości wapnia w 1–2 dawkach zamiast 4–5.

Wysokie stężenie PTH często zmusza do redukcji doustnej podaży fosforanów (zapobieganie hipokalcemii, a w dalszej perspektywie zmniejszenie ryzyka trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc) [19], co z kolei może prowadzić do gorszej mineralizacji kości (brak substratu dla powstawania hydroksyapatytu). Pożądane obniżenie poziomu parathormonu powoduje Paricalcitol – analog 1,25- dihydroksycholekalcyferolu, aktywna postać witaminy D<sub>2</sub> [18].

Kilka opisów przypadków i obserwacji krótkoterminowych sugeruje, że również Cynakalcet ma korzystny wpływ na zmniejszenie stężenia PTH i FGF23 w surowicy. Jednak obawy co do bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci stale rosną, nie ma też w tej dziedzinie badań prospektywnych, długoterminowych [18]. Opisany przypadek poważnej w skutkach hipokalcemii w przebiegu leczenia tym preparatem spowodował wstrzymanie badań klinicznych z udziałem dzieci [15].

Pewną próbą wyjścia z impasu (trudności w uzyskaniu pożądanych wartości zarówno fosfatemii, jak i kalcemii) jest stosowanie wyższych dawek witaminy D<sub>2</sub> w nadziei na zwiększenie wchłaniania

zarówno wapnia, jak i fosforanów z przewodu pokarmowego oraz obniżenie poziomu PTH. Należy jednak pamiętać o ryzyku przedawkowania, które w przypadku przekroczenia optymalnych poziomów 25OHD da poprawę kalcemii i fosfatemii, ale kosztem wpływu na ekspresję genów i nasilenia osteolitycznej funkcji osteoklastów [20,21]. Stanowi to duży problem, tym bardziej że rutynowo nie prowadzi się kontroli aktywności osteoklastów (oznaczenia beta CTX w surowicy krwi czy Pyrilinks D w moczu nie są badaniami rutynowymi i powszechnie dostępnymi nawet w warunkach oddziałów klinicznych).

Nasuwa się pytanie, czy witamina D w istotny sposób pomoże w utrzymaniu należytej kalcemii i fosfatemii, kiedy straty drogą nerek sięgają 2–3 gramów na dobę? Niestety bez dużych dawek fosforanów nie można się obyć, a straty są naprawdę znaczne. Próba podniesienia fosfatemii u opisywanej pacjentki (duża doustna podaż fosforanów) wiązała się ze wzrostem nerkowej utraty do wartości 2252 mg/dobę, tj. 102 mg PO<sub>4</sub>/kg cc/dobę (dla przypomnienia wydalanie dobowe u dzieci zdrowych w wieku poniemowlęcym rzadko przekracza 40 mg/kg cc./dobę; niemowlęta starsze 37±11,7 mg/kg cc/db [22], dzieci 5–6 lat 13,8–36,8 mg/kg cc/db, 6–7 lat 13,2–35,6 mg/kg cc/db, 9–10 lat 8,8–31,8 mg/kg cc/db, 11–12 lat 11,6–32 mg/kg cc/db [23], u dorosłych 0,4–1,3 g/24 godz. [24]). Fosfaturie

przekraczające 50 mg/kg cc/dobę stanowią zagrożenie dla prawidłowej homeostazy fosforanów. adekwatnej do potrzeb retencji hydroksyapatytu (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>) w kościach. Z uwagi na stale malejącą (z wiekiem) podaż fosforanów w diecie (w przeliczeniu na kg cc/dobę) deficyt powiększa się gwałtownie właśnie w wieku poniemowlęcym. Uświadamiają to dobitnie dane tabeli II.

Pomimo stosowania właściwej terapii nigdy nie dochodzi do całkowitego wyleczenia zmian osteomalacyjnych. Nieuniknione jest również występowanie niedoboru wzrostu [15]. Trwają badania nad stosowaniem rekombinowanego hormonu wzrostu u dzieci z XLH, co w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym może wpływać korzystnie na wzrost ostateczny, gęstość mineralną kości, a także metabolizm fosforanów [16,17].

Dotychczas publikowane obserwacje dotyczące przebiegu leczenia pacjentów z hiperfosfaturią prowadzącą do krzywicy hipofosfatemicznej opatrzone są często bardzo pesymistyczną oceną możliwości skutecznej pomocy takim dzieciom. Według niektórych badaczy rozpoczęcie terapii w pierwszym roku życia poprawia przebieg wzrastania oraz zapobiega deformacjom kości [27,28], inni twierdzą, że niezależnie od momentu wprowadzenia właściwego leczenia będziemy mieć do czynienia z niskorosłością oraz szpotawością czy też rzadziej koślawością kończyn dolnych [15].

**Tabela II.** Źródła fosforanów w diecie i dobową podaż fosforanów według obowiązujących zaleceń dietetycznych adresowanych do zdrowych dzieci

**Table II.** Sources of phosphates in diet and the daily supply of phosphates according to the current dietary recommendations for healthy children

Wiek dziecka [mies.]	Podaż mleka modyfikowanego [litry]	Zawartość PO <sub>4</sub> w mleku modyfikowanym [mg/db]	Orientacyjna podaż PO <sub>4</sub> w innych pokarmach (*) [mg/db]	Faktyczna, łączna podaż PO <sub>4</sub> [mg/db]	Zalecana podaż PO <sub>4</sub> [mg/db]	Masa dziecka średnio [kg]	Faktyczna podaż PO <sub>4</sub> [mg/kgcc/db]	Utrata PO <sub>4</sub> z moczem [mg/kg cc/db]
0–1,5	0,7–1,0	182–260	--	181–260	100–150	3,5–5	51–52	53,8±17,5
1,5–3	1,0–1,1	260	---	260	100–150	5–6,5	40–52	53,8±17,5
4–6	1,1–1,2	370	100	470	100–150	6,5–8,5	55–72	53,7±12,9
6–9	1,1–1,2	370	200–350	570–620	300	8–9,5	65,2–71,2	37,8±11,7
9–12	0,6–0,7	220–259	250–350	470–509	300	9,5–10,5	46,3–49,4	37,8±11,7

(\*) Szacowane na podstawie zalecanej podaży jogurtów, twarogu, mięsa, jaj, ryb, pokarmów zbożowych

Wydaje się, że sugestie o braku wpływu czasu podjęcia leczenia na efekt ostateczny wynikają niejednokrotnie z małego doświadczenia, a zwłaszcza niedostatku pacjentów, o których w okresie wczesnoniemowlęcym wiadomo, że mogą być obciążeni dziedzicznym defektem genetycznym (dzieci rodziców z XLH). Dzieci takie powinny być wcześniej diagnozowane, a szybkie rozpoznanie hiperfosfaturii daje szansę złagodzenia lub nawet uniknięcia zniekształceń kończyn dolnych. Analiza losów dotychczas leczonych w Lublinie pacjentów pozwala na stwierdzenie, iż wczesne podjęcie leczenia substytucyjnego (substytucja fosforanów) chroni przed deformacją kończyn, ale pod warunkiem, że dziecko nie ma nadwagi, a rodzice są w stanie pilnować właściwej podaży fosforanów (co jest oczywiście dużym wyzwaniem, gdyż mieszanki fosforanowe nie są smaczne, a wymagane jest podawanie leku 5–6 razy/dobę, aby wyrównać permanentne straty wynikające z nadmiernej utraty).

Doświadczenie kliniczne jednego ze współautorów pozwala na przytoczenie przykładu młodego pacjenta (L.W.). Chłopiec, syn matki chorej na krzywicę hipofosfatemiczną (XLH), był prawidłowo zdiagnozowany już w 2 miesiącu życia i leczony od wczesnego wieku niemowlęcogo. Pacjent ten do wieku 6 lat zachował prawidłowy kształt podudzi, do 7 roku życia wysokość 3–10 centyl. Później matka mniej restrykcyjnie stosowała się do zaleceń, zbagatelizowała polecenia lekarskie nakazujące dążenie do utrzymania przez chłopca prawidłowej masy ciała. W efekcie pojawiła się postępująca deformacja kończyn dolnych (narastająca szpotawość goleni i ud). W wieku 11 lat dziecko ze znaczną nadwagą (BMI > 21, tj. >90–97 centyl), wysokością < 3 centyla, zakwalifikowane zostało przez ortopedów do zabiegu chirurgicznego. Argumenty matki (notabene psychologa <sic!> z wykształcenia) sprowadzały się do tego, że nie chciała dziecku odmawiać jedzenia, skoro było głodne, oraz że częste podawanie leków było stresujące dla jej syna. Pogorszenie wyrównania zbiegło się w czasie z problemami w rodzinie (kłótnie i rękoczynny relacjonowane przez konkubenta matki słowami „ona mnie bije...”).

Eksperymentalne metody leczenia krzywicy hipofosfatemicznej skupiają się na obniżeniu poziomu FGF23. Testy na tzw. myszach Hyp (modelu zwierzęcym XLH), którym podawano przeciwciała skierowane przeciwko FGF23, dowodzą, że ten rodzaj terapii może korzystnie wpływać na mineralizację tkanki kostnej oraz tempo wzrastania [15].

Krzywice hipofosfatemiczne należą do grupy schorzeń rzadkich, umieszczonych na liście Orphanet Europe-Orpha number: ORPHA437. Stosunkowo mała liczebność pacjentów, a przez to potencjalnie niewielki zysk dla firm farmaceutycznych, każą myśleć z dużą ostrożnością o możliwości szybkiego pojawienia się skutecznego leku modyfikującego fosfaturię.

---

## Wnioski

Obecny stan wiedzy nie pozwala na całkowite wyleczenie pacjentów z rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną. Terapia jest długotrwała i wymaga współpracy ze strony chorego, który musi zażywać leki wielokrotnie w ciągu dnia oraz zgłaszać się na badania kontrolne kilka razy w roku. Pomimo wczesnego rozpoczęcia leczenia nie zawsze jesteśmy w stanie zapobiec deformacjom kończyn dolnych oraz niedoborowi wzrostu (wiele zależy od determinacji rodziców, skrupulatności w przestrzeganiu zaleceń, zaufania do lekarza oraz możliwości częstych kontroli metabolicznych i modyfikowania terapii). Wydaje się, że gotowe schematy terapeutyczne nie sprawdzają się w leczeniu tej choroby, a zastosowane leczenie może prowadzić do poważnych działań niepożądanych: wtórnej nadczynności przytarczyc, nefrokalcynozy, czy niepowodzeń w postaci deformacji kończyn i zahamowania wzrastania. Krzywica hipofosfatemiczna jest klasycznym przykładem schorzenia, w którym jedynym rozsądnym postępowaniem jest indywidualnie dobrana i często modyfikowana terapia.

Trwają badania nad wprowadzeniem nowych leków, które umożliwiłyby wyleczenie pacjentów chorujących na krzywicę hipofosfatemiczną czy chociażby poprawiły komfort ich życia.



- Mazurek A.: Tkanka kostna jako narząd wydzielania wewnętrznego – wybrane zagadnienia. *Endokrynol. Ped.*, 2013;1, 57-65.
- Kokot F., Franek E.: Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową. *Post. Nauk Med.*, 2007;5, 168-174.
- Fedak D., Bigaj K., Sulowicz W.: Czynniki wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23). Część I. Znaczenie w homeostazie fosforanowej i metabolizmie kostnym. *Przegląd Lekarski*, 2011;68/4, 231-238.
- Yamazaki Y., Okazaki R., Shibata M. et al.: Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 4957-4960.
- Pettifor J.: What's new in hypophosphatemic rickets? *Eur. J. Pediatr.*, 2008;167, 493-499.
- Fukumoto S.: Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism – pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern. Med.*, 2008;47, 337-343.
- Czech-Kowalska J.: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w praktyce pediatrycznej. 2015;6, 1005-1016.
- Quarles D.L.: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin. Invest.*, 2008;118, 3820-3828.
- Endo I., Fukumoto S., Ozono K. et al.: Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr. J.*, 2015;62, 811-816.
- Kawahara T., Watanabe H., Omae R. et al.: A Novel PHEX Mutation in Japanese Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Case Rep Gen.*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/301264>
- Saito T., Nishii Y., Ito N. et al.: Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009;161, 647-651.
- Ma S., Vega-Warner V., Gillies C. et al.: Whole exome sequencing reveals novel PHEX splice site mutations in patients with hypophosphatemic rickets. *PLoS One.*, 2015;10.
- Gardner D., Shoback D.: *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana tom I*, Czelej, Lublin 2011.
- Antczak A., Myśliwiec M., Pruszczyk P.: *Wielka Interna, Endokrynologia część I*, Medical Tribune, Warszawa 2011.
- Nielsen L.H., Rahbek E.T., Beck-Nielsen S.S. et al.: Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan. Med. J.*, 2014;61, 1-4.
- Giampiero I.B., Silvano B., Cinzia C. et al.: Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr.*, 2001;138, 236-243.
- Wilson D.M., Lee P.K., Morris A.H. et al.: Growth Hormone Therapy in Hypophosphatemic Rickets. *Am. J. Dis. Child.*, 1991;145, 1165-1170.
- Carpenter T., Olear E., Zhang J. et al.: Effect of Paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99, 3103-3111.
- Savio R.M., Gosnell J.E., Posen S. et al.: Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism associated with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Arch. Surg.*, 2004;139, 218-222.
- Jones G.: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008;88, 582-586.
- Selby P.L., Davies M., Marks J.S. et al.: Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin. Endocrinol.*, 1995;43, 531-536.
- Wyszynska T.: *Układ moczowy, w Koczyńska-Sikorska J. Normy w pediatrii*. PZWL, Warszawa 1996, 203-215.
- Sáez-Torres C., Rodrigo D., Grases F. et al.: Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr. Nephrol.*, 2014;29, 1201-1208.
- Kraiz A., Ferraro M., Sluss P.M.: Case records of the Massachusetts General Hospital: laboratory values. *N. Engl. J. Med.*, 2004;351, 1549-1563.
- Szajewska H., Socha P., Horvath A. et al.: *Zasady żywienia zdrowych niemowląt Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Standardy Medyczne Pediatrya*, 2014;11, 321-338.
- Jarosz M.: *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.
- Makitie O., Doria A., Kooch S.W. et al.: Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2003;88, 3591-3597.
- Quinlan C., Guegan K., Offiah A. et al.: Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr. Nephrol.*, 2012;27, 581-588.

### **Załączniki 3**

**Przykłady korespondencji z Ministerstwem Zdrowia i URPL**

Dzień dobry Panu,

Oczywiście zaraz przekażę Pana list do Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia.

W zeszłym tygodniu przedstawiłam Państwa problemy Panu Ministrowi Maciejowi Miłkowskiemu, Podsekretarzowi Stanu w Ministerstwie Zdrowia.

Uważam, że powinniście Państwo mieć przedstawicieli w stowarzyszeniu chorób rzadkich lub powinniście mieć swoje stowarzyszenie. Tak będzie łatwiej występować przed różnymi organami.

Co do produktu Crysvita, to produkt ten został zarejestrowany we wszystkich krajach Unii Europejskiej w 2018 roku i tym samym ma rejestrację w Polsce.

Przesyłam w załączeniu decyzję o dopuszczeniu do obrotu.

Można ten lek przepisywać polskim Pacjentkom i Pacjentom.

Z uwagi na wyjście W. Brytanii z Unii Europejskiej zmienił się dla tego leku podmiot odpowiedzialna, czyli niejako właściciel leku na Europę.

Obecny:

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP Hoofddorp

Holandia

+31 (0) 237200822

medinfo@kyowakirin.com

Z formalnego punktu widzenia lekarz może w Polsce przepisać ten lek Pacjentowi.

Lek z uwagi na status sierocego czyli rzadko stosowanego nie jest zapewne dostępny w hurtowniach.

Można go zamówić w opakowaniach w innym języku ale z Unii Europejskiej.

Co do indywidualnej refundacji leku, to trzeba się skontaktować z Narodowym Funduszem Zdrowia. Ja się na tym niestety nie znam.

No i oczywiście w perspektywie należy zastanowić się nad jego refundacją dla wszystkich Pacjentów ale do tego jest cała procedura.


Informacje o refundacji zdobędzie Pan w MZ.


Zapytam czy mogę podać Panu kontakt do konkretnej osoby. Jak uzyskam potwierdzenie, to Panu prześlę adres tej osoby.

Serdecznie pozdrawiam,

**Dyrektor  
Departamentu Zmian Porejestracyjnych**

**i Rerejestracji Produktów Leczniczych**

 (+48) 22 49-21-250

 (+48) 22 49-21-642

**Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów  
Biobójczych**

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

<http://www.urpl.gov.pl>



*"Działając w obszarach produktów leczniczych, wyrobów medycznych i  
produktów biobójczych chronimy zdrowie i dbamy  
o bezpieczeństwo społeczeństwa."*

Zanim wydrukujesz, pomyśl o środowisku!

Niniejsza korespondencja przeznaczona jest wyłącznie dla osoby lub podmiotu, do którego jest zaadresowana i może zawierać treść o charakterze poufnym lub zastrzeżonym. Wgląd w treść e-maila otrzymanego omyłkowo, dalsze jego przekazywanie, rozpowszechnianie lub innego rodzaju wykorzystanie, bądź podjęcie jakichkolwiek działań w oparciu o zawarte w nim informacje przez osobę lub podmiot nie będący jego adresatem, jest niedozwolone. Odbiorca korespondencji, który otrzymał ją omyłkowo, proszony jest o zawiadomienie nadawcy i usunięcie tego materiału z

komputera.

Administratorem Pani/Pana danych osobowych jest Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z siedzibą w Warszawie przy Alejach Jerozolimskich 181C. Pełna treść obowiązku informacyjnego znajduje się pod adresem:

<http://www.urpl.gov.pl/pl/daneosobowe>

**From**

**Sent:** Wednesday, May 12, 2021 3:36 PM

**To:**

**Subject:** Brak dostępności leków

Szanowna Pani,

nadal nie mamy dostępnych żadnych przepisywanych nam leków (nawet tych najprostszych), którymi możemy leczyć nasze dzieci chore na krzywicę hiposfatemiczną. W aptekach w całej Polsce od kwietnia nie ma surowca do wykonania podstawowego leku robionego stanowiącego mieszanekę fosforanową. Nie mogę zrealizować recepty, a moje dziecko powinno otrzymywać mieszanekę fosforanową 6 razy na dobę, inaczej krzywica się pogłębi. Dziecko jest w fazie intensywnego wzrostu (3,5 roku). Czy wiadomo czym mamy leczyć w Polsce nasze dzieci?

Przeprowadziłem konsultacje z rodzinami z innych krajów UE, z którymi jestem w kontakcie i z moich ustaleń wynika, że Polska jest niestety niechlubnym wyjątkiem w kontekście problemów z leczeniem krzywicy hiposfatemicznej. Przykładowo w Niemczech, Norwegii, Czechach, UK, dzieci z tą chorobą mogą liczyć na nowoczesne leki, np. Crysvida (opis leku załączam), który leczy przyczynę niedoboru fosforu, a nie sam skutek. Dzieci otrzymujące ten lek prawidłowo się rozwijają i rosną, na co mam konkretne przykłady. W Polsce nie ma natomiast dostępu nawet do podstawowego bardzo przestarzałego leku w postaci mieszanki fosforanowej, która w dodatku ma wiele skutków ubocznych w postaci np. obciążania nerek.










Jestem w stałym kontakcie z rodzinami, w których wystąpiły przypadki krzywicy hiposfatemicznej - sprawa jest bardzo poważana, o czy pisałem wcześniej. Nasze małe dzieci są narażone m. in. na problemy ze wzrostem, deformacją kończyn, przewlekłą osteoporozą, zaburzeniem pracy nerek, ale tylko dlatego, że nie mamy dostępnych leków. Choroba bowiem może być leczona i faktycznie jest skutecznie leczona w innych krajach UE.

W sprawie dostępności Crysivity brałem udział w napisaniu listu do producenta leków. Profesor UW zajmujący się przypadkiem mojej córki, zalecił zastosowanie tego leku. Niestety otrzymaliśmy odpowiedź, że w Polsce lek ten nie jest dostępny.

Pojawia się pytanie czy nasze dzieci mają zasilać kręgi osób niepełnosprawnych z winy Państwa? Czy Państwo ma zamiar płacić renty i odszkodowania naszym dzieciom? Z punktu widzenia rodzica nie jestem w stanie tego pojąć.

Proszę przekazać tego maila do odpowiednich osób w Ministerstwie.

Z poważaniem,

	Odebrane	14021
	Społeczności	520
	Oferty	Nowe 9
	Powiadomienia	607
	Załączniki	
	Kosz	
	Wysłane	
	SPAM	331
	Szkice	2

 Foldery (brak)

Szanowni Państwo,

jestem rodzicem dziecka, które zmaga się krzywicą hiposfatemiczną. W Polsce jedyną metodą leczenia tej choroby jest podawanie mieszanki fosforanowej i witaminy "D" metabolicznej. Taki model leczenia funkcjonuje od lat. Jest to choroba rzadka genetyczna. Podawanie mieszanki, aby mogło odnieść ewentualny skutek musi być regularne (kilka razy dziennie). W ten sposób jest szansa na łagodzenie przebiegu choroby, ograniczając możliwe deformacje kostne w okresie wzrostu dzieci.

Niestety w aptekach brakuje obecnie składników do wyrobu mieszanki fosforanowej. Nie wiemy jaka jest tego przyczyna. Ale nasze dzieci będące w fazie wzrostu przez brak leków będą skazane na poważne powikłania i głęboką niepełnosprawność. Jestem w kontakcie z kilkudziesięcioma rodzinami z całej Polski, w których wystąpiły przypadki hipofosfatemii i każda zgłasza ten sam problem z brakiem dostępności przepisywanej na receptę mieszanki fosforanowej. Mówimy o małych dzieciach, ich przyszłości i szansach na normalny rozwój. Sprawa jest poważna.

Lek (mieszanka fosforanowa) przepisywany jest m. in. przez Poradnię Chorób Metabolicznych Centrum Zdrowia Dziecka (CZD). Tam również nagłośniliśmy ten problem.











Proszę Państwa o niezwłoczną interwencję.

Z poważaniem,

Departament Polityki Lekowej i Farmacji  Pokaż historię Do: mnie Kopia:

Odebrane Więcej ▾

[Oznacz jako nieprzeczytaną](#) [Nagłówek wiadomości](#)

-  Odebrane 140:21
-  Społeczności 520
-  Oferty Nowa: 5
-  Powiadomienia 502
-  Załączniki ▾
-  Kosz 18
-  Wysłane
-  SPAM 33:10
-  Szkice 2
-  Foldery (brak)

Szanowny Panie,

▾ Rozwiń szczegóły

w odpowiedzi na e-mail w sprawie produktu leczniczego CRYSVITA, informuję, iż lek został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej, co oznacza, że jest dopuszczony do obrotu we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej, lecz aktualnie nie jest dostępny na terenie Polski. W przypadku gdy lekarz prowadzący leczenie podejmie decyzję o wprowadzeniu do terapii produktu, który jest niedostępny, Minister Zdrowia może wydać zgodę na sprowadzenie takich leków w trybie tzw. „importu docelowego” na podstawie art. 4 ustawy Prawo farmaceutyczne. Dodatkowo w przypadku uzyskania pozytywnej zgody na sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy pacjentowi przysługuje prawo ubiegania się o jego refundację. Szczegółowe informacje na temat procedury tzw. „importu docelowego” oraz refundacji można znaleźć na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprowadzac-leki-z-zagranicy-import-docelowy>.

Z poważaniem,

Sekretariat

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

mail: [depart@smz.gov.pl](mailto:depart@smz.gov.pl)

tel: (22) 530 01 91

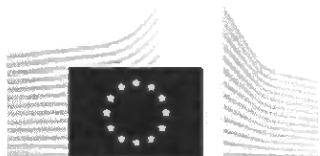
fax: (22) 530 01 43

© 2021 Powered by [Ring Publishing](#)  
Developed by [RAS Tech](#).[Regulamin](#)



## **Załączniki 4**

**Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu leku Crysvita.**



KOMISJA  
EUROPEJSKA

Bruksela, dnia 19.2.2018  
C(2018)1121 (final)

**DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI**

**z dnia 19.2.2018 r.**

**udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady  
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „CRYSVITA - Burosumab”, sierociego produktu  
lecniczego stosowanego u ludzi**

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(JEDYNIIE TEKST W JĘZYKU ANGIELSKIM JEST AUTENTYCZNY)

**PL**

**PL**

## DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI

z dnia 19.2.2018 r.

**udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „CRYSVITA - Burosumab”, sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi**

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

(JEDYNNIE TEKST W JĘZYKU ANGIELSKIM JEST AUTENTYCZNY)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków, w szczególności jego art. 10 ust. 2 oraz art. 14 ust. 7<sup>1</sup>,

uwzględniając rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych<sup>2</sup>, w szczególności jego art. 5 ust. 12,

uwzględniając rozporządzenie Komisji (WE) nr 507/2006 w sprawie warunkowego dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi wchodzących w zakres rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady<sup>3</sup>,

uwzględniając wniosek złożony w dniu 23 grudzień 2016 przez Przedsiębiorstwo Kyowa Kirin Limited na mocy art. 4 ust.1 rozporządzenia (EW) nr 726/2004,

uwzględniając opinie Europejskiej Agencji Leków wydane w dniu 14 grudzień 2017 przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz w dniu 18 grudzień 2017 przez Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Decyzją Komisji C(2014)7650(final), przyjętą zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, „Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 przeciw czynnikowi wzrostu fibroblastów 23” oznaczono jako sieroczy produkt leczniczy.
- (2) Sieroczy produkt leczniczy "CRYSVITA - Burosumab" spełnia wymogi dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie

<sup>1</sup> Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 1.

<sup>2</sup> Dz.U. L 18 z 22.1.00, s. 1.

<sup>3</sup> Dz.U. L 92 z 30.3.2006, str. 6.

wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi<sup>4</sup>.

- (3) "CRYSVITA - Burosumab" jest objęty zakresem rozporządzenia (WE) nr 507/2006, w szczególności art. 2 ust. 1 i art. 2 ust. 3. Ponadto, jak określono w załączniku IV, wspomniany produkt leczniczy spełnia wymogi art. 4 tego rozporządzenia dotyczące przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- (4) W związku z powyższym należy udzielić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „CRYSVITA - Burosumab”, pod warunkiem spełnienia określonych wymogów, zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 oraz rozporządzenia (WE) nr 507/2006.
- (5) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał „Burosumab” za nową substancję czynną.
- (6) Środki przewidziane w niniejszej decyzji są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DECYZJĘ:

#### *Artykuł 1*

Przyznaje się warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o którym mowa w art. 3 i art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, dla sierociego produktu leczniczego „CRYSVITA - Burosumab”, którego charakterystyka znajduje się w załączniku I do niniejszej decyzji. Sierocy produkt leczniczy „CRYSVITA - Burosumab” rejestruje się we wspólnotowym rejestrze produktów leczniczych pod numerem EU/1/17/1262.

#### *Artykuł 2*

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dotyczące sierociego produktu leczniczego, o którym mowa w art. 1, musi być zgodne z wymogami określonymi w załączniku II, które będą corocznie aktualizowane.

#### *Artykuł 3*

Etykiety i ulotki informacyjne dla pacjenta dotyczące leku sierociego, o którym mowa w art. 1, powinny być zgodne z załącznikiem III.

#### *Artykuł 4*

Okres ważności pozwolenia wynosi jeden rok od daty notyfikacji niniejszej decyzji.

---

<sup>4</sup> Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67.

*Artykuł 5*

Niniejsza decyzja skierowana jest do Przedsiębiorstwa Kyowa Kirin Limited, Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH, United Kingdom.

Sporządzono w Brukseli dnia 19.2.2018 r.

*W imieniu Komisji*











*Xavier PRATS MONNÉ*

*Dyrektor Generalny*

## **Załączniki 5 i 6**

*Informacja przekazana przez producenta leku Crysvita, opis leku.*

*Przykładowe zdjęcie RTG obrazujące postępy w leczeniu lekiem Crysvita.*

-  Odebrane 14631
-  Społeczności 565
-  Oferty Nowe, 3
-  Powiadomienia 607
-  Załączniki ▾
-  Kosz 0
-  Wysłane
-  SPAM 3320
-  Szkice 2
-  Foldery (brak)

© 2021 Powered by Ring Publishing  
Developed by RAS\_Tech  
[Regulamin](#)

— Wiadomość oryginalna —

Temat: RE: burosumab  
Data: 2021-05-07 11:06  
Od:  
Do:  
Kopia:

Dear assoc. professor

I would like to answer your question related to burosumab availability in Poland. Kyowa Kirin doesn't have an affiliate or active presence in Poland at the moment. Burosumab is not reimbursed by Polish Authorities. There is not any early access program for burosumab in CEE region.

Best regards

MUDr.  
Cluster Medical Lead CEE

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.  
Senovážné náměstí 992/8  
Praha 1  
Czech Republic  
110 00

T: +420 602 601 700 (office)  
T: (mobile)+421 915 403 928

E:

[www.kyowa-kirin.com](http://www.kyowa-kirin.com)

The Kyowa Hakko Kirin group includes the following UK companies:- Kyowa Kirin International plc, a company registered in Scotland with registered no. SC198780 and its registered office at Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH; Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Limited, a company registered in England and Wales with registered no. 3297935 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL; Kyowa Kirin Limited, a company registered in England and Wales with registered no. 3504711 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL; Kyowa Kirin Services Ltd, a company registered in England and Wales with registered no. 02360391 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL

—Original Message—

From:  
Sent: 04 May 2021 18:51  
To: LMB-P-KKI-medinfo-sharedmailbox <  
Subject: burosumab

Dear Kyowa Kirin Company,

My name is [redacted] I am pediatric nephrologist from Medical University of Warsaw, Poland. I am doctor in charge of a 3.5-year-old female patient with genetically confirmed X-linked hypophosphatemic rickets (c.1601C>T mutation in PHEX gene). The girl has rachitic lower limb deformities, decreased growth velocity and bone pains. Once the girls was referred to our Department in January 2021 she was found to have normal serum calcium (9.9 mg/dL), hypophosphatemia (3.3 mg/dL), elevated alkaline phosphatase (460 U/L with normal range: 134-346), and increased urinary phosphate loss (FePO4 - 11.0%, TRP 0.89, TmP/GFR 0.99); the diagnosis of XLH was made and the girl was started on 4th of

February 2021 on oral phosphate solution (dose 6 times 3 mL i.e. 1.85 mmol phosphate/kg b.w./24h) and alphacalcidol (dose 500 mcg/24h i.e. 32 ng/kg/24h). Unfortunately, in Poland burosumab is not available yet. As the child has severe bone anomalies and burosumab has the potential of improving clinical outcomes beyond standard therapy we are deeply convinced that starting the patient on burosumab would be of great benefit for this child.

Thus, we would like to ask you if there is any possibility the child could obtain the medication from your company? Is there any form of application/dedicated drug access program, we could apply?

I would like to add that both our Department and the parents are very determined to apply for the medication. To the best of our knowledge, this would be the first Polish patient with hypophosphatemic rickets to receive burosumab. The success of this therapy could be the significant step in negotiations with Polish authorities regarding introduction of the medication for patients with hypophosphatemic rickets in our large country.

Looking forward to hearing from you,

Piotr Skrzypczyk, assoc. professor, MD, PhD Department of Pediatrics and Nephrology Medical University of Warsaw Warsaw, Poland The Kyowa Kirin group includes the following UK companies:- Kyowa Kirin International plc, a company registered in Scotland with registered no. SC198780 and its registered office at Galabank Business Park, Galashiels, TD1 1QH; Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Limited, a company registered in England and Wales with registered no. 3297935 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL; Kyowa Kirin Limited, a company registered in England and Wales with registered no. 3504711 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL; Kyowa Kirin Services Ltd, a company registered in England and Wales with registered no. 02360391 and its registered office at 1st Floor, Sackville House, 143-149 Fenchurch Street, London, EC3M 6BL

Este mensaje contiene información confidencial y/o privilegiada. Si usted no es el destinatario o una persona expresamente autorizada por el destinatario para recibir este mensaje no debe utilizar, copiar, reenviar, distribuir o, en general, disponer en ninguna forma de la información incluida en el mismo. Si hubiera recibido este mensaje por error, sírvase informar al emisor en tal sentido mediante una respuesta inmediata y bórralo.

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, les informamos que sus datos están incorporados en un fichero con la finalidad de facilitar la gestión de las comunicaciones de Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U. Puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en P.º de la Castellana 259C Planta 23, 28046 Madrid, España.

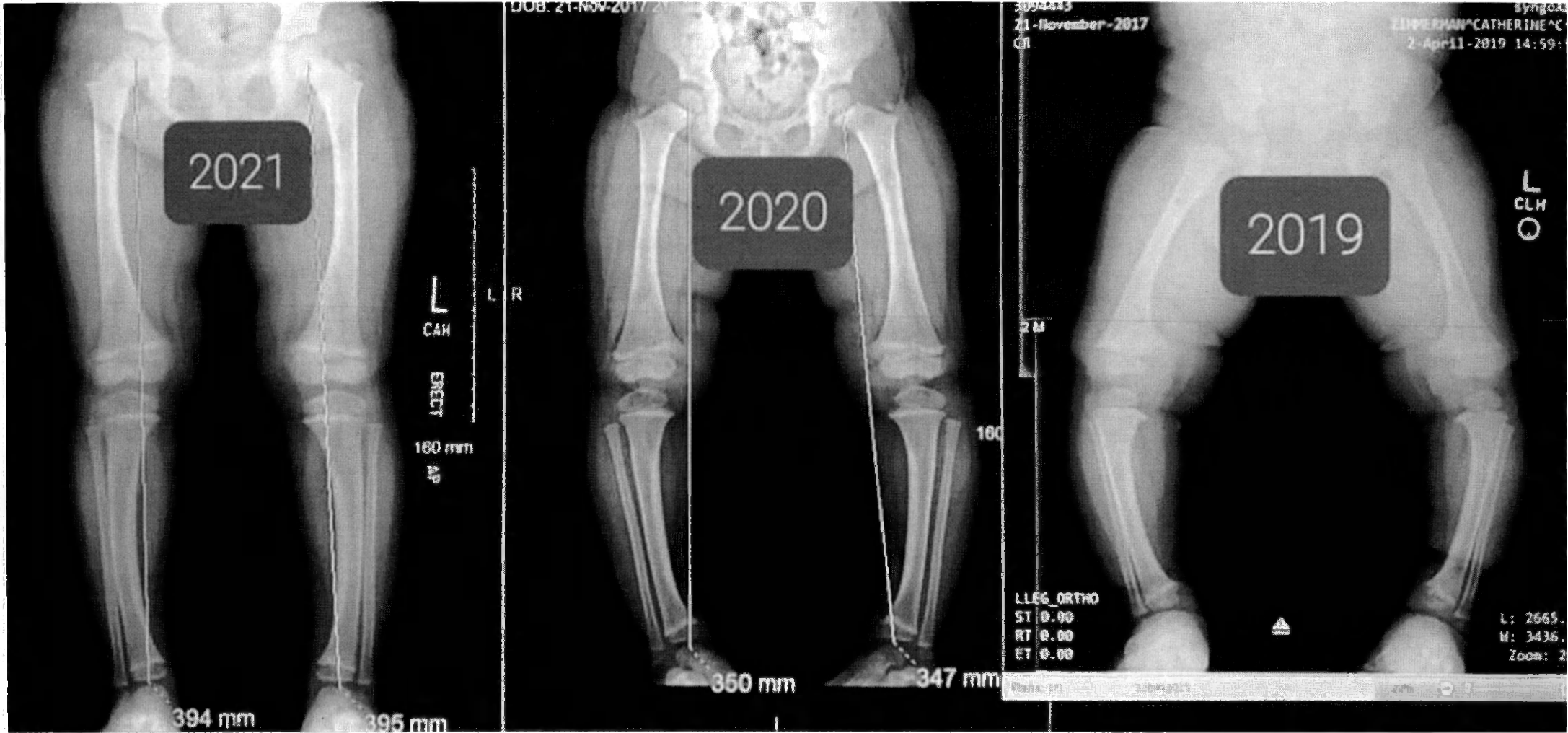
This message contains confidential and/or privileged information. If you are not the addressee or authorized to receive this for the addressee, you must not use, copy, forward, disclose or take any action based on this message or any information herein. If you receive this message in error, please advise the sender immediately by reply e-mail and delete this message.

In accordance with the Organic Law 15/1999, of 13th December on Data Protection of a Personal Nature, please be informed that your details contained on this mail will be processed confidentially and registered in a file property of Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U., in order to manage corporate communications. You may exercise the rights of access, rectification, erasure and object by mail to P.º de la Castellana 259C Planta 23, 28046 Madrid, Spain.

—  
dr hab. n. med.  
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
tel. 22 317 96 53  
faks 22 317 99 54  
mail: pskrzypczyk@wum.edu.pl



# Pyłki z drzewa leczomego lekiem Crysita we Francji





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/420609/2020  
EMA/H/C/004275

## Crysvita (*burosumab*)

Przegląd wiedzy na temat leku Crysvita i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE

### Czym jest lek Crysvita i w jakim celu się go stosuje

Crysvita jest lekiem stosowanym w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, dziedzicznej choroby charakteryzującej się niskim stężeniem fosforanów we krwi (hipofosfatemią). Fosforany są niezbędne do budowy kości i zębów oraz zachowania ich wytrzymałości, więc u pacjentów może dojść do rozwoju krzywicy i innych deformacji kości, a także problemów ze wzrostem.

Lek Crysvita można stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 1. do 17. roku życia z objawami choroby kości widocznymi na zdjęciu rentgenowskim, a także u osób dorosłych.

Substancją czynną zawartą w leku Crysvita jest burosumab.

Ze względu na to, że hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X uznano za rzadko występującą, w dniu 15 października 2014 r. lek Crysvita uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach)

Więcej informacji na temat przyznania statusu leku sierocznego można znaleźć tutaj:

[ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3141351](http://ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3141351).

### Jak stosować lek Crysvita

Lek wydawany na receptę. Leczenie powinien prowadzić i nadzorować lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobami kości wywołanymi przez zmiany w procesach chemicznych w organizmie.

Lek Crysvita podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku do 17. roku życia wynosi 0,8 mg na kg masy ciała co dwa tygodnie. Maksymalna dawka leku to 90 mg raz na dwa tygodnie. Od 18. roku życia zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg na kg masy ciała przy maksymalnej dawce wynoszącej 90 mg co cztery tygodnie. Dawkę należy dostosować na podstawie stężenia fosforanów we krwi u danego pacjenta.

Więcej informacji o sposobie stosowania leku Crysvita znajduje się w Ulotce dla pacjenta lub udzieli ich lekarz lub farmaceuta.

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) Telephone +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



## **Jak działa lek Crysvida**

Stężenie fosforanów jest w znacznym stopniu kontrolowane przez nerki, które usuwają nadmiar fosforanów lub w razie potrzeby ponownie wchłaniają je do krwiobiegu. U pacjentów z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X występuje nieprawidłowo wysokie stężenie białka zwanego FGF23, które powoduje, że nerki przestają ponownie wchłaniać fosforany do krwiobiegu.

Crysvida jest przeciwciałem monoklonalnym (rodzajem białka), które zostało zaprojektowane w taki sposób, by rozpoznawało białko FGF23 i przyłączało się do niego. Lek łączy się z białkiem FGF23 i blokuje jego aktywność, co umożliwi nerkom ponowne wchłanianie fosforanów i przywrócenie ich prawidłowego stężenia we krwi.

## **Korzyści ze stosowania leku Crysvida wykazane w badaniach**

Lek Crysvida zmniejszał nasilenie krzywicy, co wykazano w badaniach RTG u dzieci z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

Lek oceniano w jednym badaniu głównym u 52 dzieci w wieku od 5. do 12. roku życia. Wszystkie dzieci otrzymywały lek Crysvida co dwa albo co cztery tygodnie. Głównym kryterium oceny skuteczności było zmniejszenie nasilenia krzywicy (deformacji kości) w nadgarstku i stawie kolanowym, mierzone w skali od 0 (stan prawidłowy) do 10 (postać ciężka). Średni wynik przed zastosowaniem leczenia wynosił 1,9 punktu u dzieci otrzymujących lek Crysvida co 2 tygodnie i uległ obniżeniu o 1,0 punkt po 64 tygodniach leczenia; u pacjentów przyjmujących lek co 4 tygodnie wyjściowy wynik wynoszący 1,7 uległ obniżeniu o 0,8 punktu. Ponadto z czasem nastąpiła poprawa stężenia fosforanów we krwi w obu grupach, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących lek Crysvida co 2 tygodnie. W badaniu z udziałem 13 młodszych dzieci wykazano, że lek Crysvida jest skuteczny u pacjentów w wieku od 1. do 4. roku życia.

W innym badaniu oceniano stosowanie leku Crysvida u 134 dorosłych pacjentów. Przez 24 tygodnie, w odstępie czterech tygodni, pacjenci otrzymywali lek Crysvida lub placebo (leczenie pozorowane), gdzie głównym kryterium oceny skuteczności była normalizacja poziomu fosforanów we krwi. W badaniu wykazano, że poziom fosforanów we krwi powrócił do wartości prawidłowych u 94 % pacjentów przyjmujących lek Crysvida, natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących placebo odsetek ten wyniósł 8 %.

## **Ryzyko związane ze stosowaniem leku Crysvida**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Crysvida u dzieci (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (tj. zaczerwienienie skóry, swędzenie, wysypka, ból i zasinienie), kaszel, ból głowy, gorączka, ból rąk i nóg, wymioty, ropień zęba, obniżone stężenie witaminy D, biegunka, wysypka, nudności, zaparcia, próchnica zębów i ból mięśni.

U osób dorosłych najczęstsze działania niepożądane (mogące wystąpić u częściej niż 1 na 10 pacjentów) to: ból pleców, ból głowy, zakażenie zębów, zespół niespokojnych nóg, skurcze mięśni, obniżenie poziomu witaminy D i zawroty głowy.

W trakcie stosowania leku Crysvida nie należy przyjmować fosforanów w postaci doustnej ani aktywnych form witaminy D (np. kalcytriolu). Leku Crysvida nie wolno też stosować u pacjentów z wysokim stężeniem fosforanów we krwi ani u pacjentów z ciężką chorobą nerek.

Pełny wykaz działań niepożądanych oraz ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Crysvida znajduje się w ulotce dla pacjenta.

## **Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Crysvita w UE**

W jednym badaniu wykazano, że lek Crysvita zmniejsza nasilenie deformacji kości w nadgarstku i stawie kolanowym oraz wpływa na poprawę stężenia fosforanów we krwi u dzieci z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Oczekiwane są dalsze dane. Lek był również skuteczny w doprowadzaniu stężenia fosforanów we krwi do prawidłowego poziomu u osób dorosłych. Działania niepożądane leku wydają się możliwe do kontrolowania. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Crysvita przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE

Lek Crysvita uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, które firma ma obowiązek dostarczyć. Co roku Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie potrzeby uaktualni niniejsze ogólne informacje.

## **Jakich informacji jeszcze brakuje na temat leku Crysvita**

W związku z tym, że lek Crysvita uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu, firma wprowadzająca lek Crysvita do obrotu dostarczy zaktualizowane wyniki badania z udziałem dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia.

## **Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Crysvita**

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Crysvita w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Tak jak w przypadku wszystkich leków dane o stosowaniu leku Crysvita są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Crysvita są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

## **Inne informacje dotyczące leku Crysvita**

Lek Crysvita otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne w całej UE od dnia 19 lutego 2018 r.

Dalsze informacje na temat leku Crysvita znajdują się na stronie internetowej Agencji pod adresem: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/crysvita](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/crysvita)

Data ostatniej aktualizacji: 10.2020.