

Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden (E.83.3)

Definition und Basisinformation

Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden lassen sich grundsätzlich in 2 Formen unterteilen: FGF-23 vermittelt bzw. nicht-FGF-23 vermittelt. Bei den FGF-23 vermittelten Formen führen die erhöhten FGF-23-Konzentrationen am Na-Pi-Kotransporter-System der Niere zu einer Hemmung der tubulären Rückresorption von Phosphat. Die häufigste Form ist die X-chromosomale dominante hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“; basierend auf Mutationen im Gen *PHEX*).

Bei den Formen ohne FGF-23-Erhöhung kommt es durch andere Mechanismen zu einer erhöhten renalen Phosphatausscheidung.

Neben den hereditären Formen können auch erworbene Störungen, z.B. durch nephrotoxische Substanzen, zu einem Phosphatverlust am proximalen Nierentubulus führen. Grundsätzlich allen Formen gemeinsam ist neben der Hypophosphatämie ein vermindertes tubuläres Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR). Zusätzlich weisen die Patienten inadäquat normale 1,25(OH)₂D-Serumspiegel bezogen auf die Hypophosphatämie auf. Ausnahme: die hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH).

Leitsymptome

Auftreten der Symptome meist zwischen dem 12. und 24. Lebensmonat mit breitbeinigem, watschelndem Gangbild, eventuell aber auch verspätetes freies Laufen. Kleinwuchs, rachitische Skelettveränderungen (s. 174-007 "Vitamin-D-Mangel-Rachitis"), Genua vara und bei späterer Manifestation auch Genua valga, Knochenschmerzen bei Belastung, gelegentlich gestörte Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen (bei *PHEX* assoziierten Formen).

Diagnostik

Gebräuchliche Verfahren:

Labordiagnostik:

AP, S-Kalzium, S-Phosphat, S-Kreatinin, U-Phosphat, U-Kreatinin, Berechnung des Kalzium/Kreatinin-Quotienten, prozentuale Phosphatrückresorption (TRP) oder Phosphattransportmaximum (TmP/GFR), Parathormon, 25-OHD, 1,25(OH)₂D, ggf. FGF-23 Bestimmung bei therapienaiven Patienten vor Therapiebeginn (steigt nach Therapiebeginn an!) Bei der Beurteilung, insbesondere der Laborparameter AP, S-Phosphat und U Ca/ Krea ist auf eine Altersabhängigkeit der Normalwerte zu achten.

Bildgebung: Röntgenaufnahme Hand links. Zur Beurteilung des Schweregrades der Rachitis nach dem Thacher-Score (2019) zusätzliche Röntgenaufnahme des Knie links.

Ultraschall Nieren.

Bei Erstdiagnostik sollte ein renales Fanconi-Syndrom ausgeschlossen werden (Glukosurie, generalisierte Aminoazidurie, tubuläre Proteinurie).

Molekulargenetische Diagnostik:

Molekulargenetische Untersuchung empfohlen, da die Kenntnis der zu Grunde liegenden molekulargenetischen Veränderung die Basis der Therapie darstellt. Bei molekulargenetischer Bestätigung bzw. bei positiver Familienanamnese der XLH ist eine zielgerichtete Therapie möglich.

Bei Manifestation der hypophosphatämischen Rachitis jenseits des Kleinkindesalters und negativer Molekulargenetik ist eine Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO) auszuschließen.

Bewertung:

Die Bestimmung des intakten FGF-23 im EDTA-Plasma erlaubt zumeist eine Unterscheidung der hypophosphatämischen Rachitisformen mit und ohne FGF-23- Erhöhung (siehe Tab. 1). Einige XLH-Patienten können aber auch durchaus vor Beginn der medikamentösen Therapie FGF-23-Konzentrationen im oberen Normbereich (ernährungsabhängig) haben. Dementsprechend ist die additive molekulargenetische Untersuchung empfohlen (s.o.).

Tabelle 1: DD: Hypophosphatämische Rachitiden (Auswahl)

Krankheitsbild	Mutiertes Gen	Mechanismus
FGF-23-vermittelt		
X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“)	PHEX	vermehrte Expression des FGF-23
Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis	FGF23	FGF-23-Protein resistent gegenüber dem Abbau
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 1	DMP1	vermehrte Expression des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 2	ENPP1	vermehrte Expression des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 3	FAM20c	vermehrte Expression des FGF-23
McCune-Albright Syndrom	GNAS1	vermehrte Expression des FGF-23 durch die Knochenzellen
Tumor-induzierte Osteomalazie(TIO)	<i>erworben</i>	Hypersekretion von FGF-23 durch die Tumorzellen
Nicht-FGF-23-vermittelt		
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)	SLC34A3	Funktionsverlust des NaPi-IIc Co-Transporter prox. Tubulus
X-gebundene rezessive Hypophosphatämie (XLRH)	CLCN5	CLCN5 Funktionsverlust prox. Tubulus
Hypophosphatämie und Nephrokalzinose (NPHLOP1)	SLC34A1	Funktionsverlust des NaPi-IIa Co-Transporter prox. Tubulus
Fanconi-Syndrom	<i>erworben</i>	Nephrotoxische Substanzen (z.B. Ifosfamid, Cisplatin...)

Ausschlussdiagnostik:

S-Phosphat und AP normal (Altersabhängigkeit dieser Werte beachten!).

Durchführung der Diagnostik:

Pädiatrischer Endokrinologe/ Diabetologe, Pädiatrischer Nephrologe, Humangenetiker

Therapie

Medikamentöse Therapie:

1. XLH

- Gezielte Antikörpertherapie bei XLH mit PHEX Mutationsnachweis/pos. Familienanamnese

Seit der Zulassung von Burosumab als FGF23 Antikörper (04/2018) steht ein gezielter Therapieansatz für Kinder ab dem 2. Lebensjahr Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit dem röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung zur Verfügung.

Im ersten Lebensjahr liegt aktuell keine Zulassung zur Therapie mit Burosumab vor. Für diese Säuglinge wird bei XLH eine konventionelle Substitutionstherapie (s.u. (2. FGF-23 vermittelte hypophosphatämische Rachitiden sowie XLH < 12 Monate)) empfohlen.

Start der Antikörpertherapie:

Mindestens 7 Tage vor Beginn der Burosumabtherapie sind sowohl die Phosphat- als auch die die Substitution mit aktiven Vitamin D zu beenden.

Die Substitution eines zusätzlichen Vitamin D-Mangels ist davon nicht betroffen.

Die Startdosis beträgt bei Kindern im Alter von 1 – 17 Jahren 0,8 mg/kg Körpergewicht alle 14 Tage s.c. (maximal 90 mg). Im ersten Behandlungsmonat soll alle 14 Tage der Serumphosphatwert bestimmt werden.

Therapiesteuerung:

Ziel der Therapie mit Burosumab ist die Normalisierung des Phosphatwerts in den unteren Normbereich. Die verabreichte Dosis kann in Schritten von 0,4mg/kg Körpergewicht bis auf eine Maximaldosis von 2,0 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden. Die empfohlene absolute Maximaldosis liegt bei 90 mg alle 14 Tage (Stand der Fachinformation 03/2021).

Zur Vermeidung ektoper Mineralisierungszonen sollte der Serumphosphatwert im unteren Normbereich liegen. Bei Überschreiten des Serumphosphatwerts der oberen Norm sollte eine Dosisenkung bzw. Therapiepause initiiert werden.

Zur Überwachung ektoper Mineralisierungsvorgänge soll in regelmäßigen Abständen eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege (alle 6-12 Monate) und eine Urinanalyse hinsichtlich der Kalzium- und Phosphatausscheidung alle 3 Monate.

Therapieziele der gezielten Antikörpertherapie:

- Normalisierung des Phosphatserumspiegels in den unteren altersentsprechenden Normbereich
- Abfall bzw. Normalisierung der AP: 1. Therapiejahr
- Reduktion der Beinefehlstellung (2 cm /Jahr): nach 2-3 Therapiejahren

- Aufholwachstum: nach 2-3 Therapiejahren
- Wachstumshormontherapie bei XLH

In der Literatur zeigen Studien zum Einsatz von Wachstumshormon bei kleinwüchsigen präpubertären XLH-Patienten in den ersten Therapiejahren ein Aufholwachstum. In einer kleinen Kohorte, die bis zum Erreichen der Endgröße behandelt wurde, wurde jedoch keine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Wachstumshormon (GH) ist daher keine zugelassene Behandlungsoption zur Verbesserung der Endgröße bei XLH.

2. FGF-23 vermittelte hypophosphatämische Rachitiden sowie XLH < 12 Monate

- konventionelle Substitutionstherapie

Die konventionelle Substitutionstherapie beinhaltet die Gabe von Phosphat und Vitamin D Derivaten:

Phosphatsubstitution: Elementarer Phosphor (20-40 mg / kg pro Tag) gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben (einschleichend dosieren). Zusätzliche Gabe von 1,25(OH)₂D in der Dosierung 20-30 ng / kg pro Tag (1-2 ED), alternativ Alfacalcidol in der Dosierung 50 ng / kg pro Tag (1-2 ED). Die Vitamin-D-Substitution erfolgt in erster Linie zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus.

Therapiesteuerung: Bei einem Anstieg des S-PTH sollte das Calcitriol eher erhöht, die Phosphatdosis eher erniedrigt werden. Bei hoher AP und schlechtem Wachstum: Erhöhung der Phosphatdosis, ggf. auch des Calcitriol. Bei Hypercalciurie ist das Calcitriol zu reduzieren. Besteht eine Nephrocalzinose sind sowohl Phosphat als auch Vitamin D zu reduzieren.

Besteht bei den Patienten ein zusätzlicher 25-Hydroxy-Vitamin D-Mangel, so ist dieser zu substituieren.

Komplikationen der konventionellen Therapie: Hypercalciurie mit Nephrocalcinose, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus, gastrointestinale Beschwerden mit Durchfall und Bauchschmerzen.

Therapieziele konventionelle Substitutionstherapie

- Abfall bzw. Normalisierung der AP: 1 Therapiejahr
- **nicht** die Normalisierung des Phosphatserumwertes
- Reduktion der Beinefehlstellung (2 cm /Jahr): nach 2-3 Therapiejahren
- Aufholwachstum: nach 2-3 Therapiejahren

Etwa die Hälfte aller XLH-Patienten weist trotz adäquater Behandlung einen anhaltenden Kleinwuchs auf. Bei einem Behandlungsbeginn im 1. Lebensjahr besteht eine bessere Wachstumsprognose.

3. Nicht-FGF23-vermittelte hypophosphatämische Rachitiden

- Phosphatsubstitution: Elementarer Phosphor (20-100 mg / kg pro Tag) gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben

Chirurgische Therapie:

Zeigt sich unter der medikamentösen Therapie und guter metabolischer Einstellung nach 2-3 Jahren keine deutliche Verbesserung der ursprünglichen Achsenfehlstellungen, so ist eine chirurgische Intervention (z.B. temporäre Einlage von Eight-Plates zur Wachstumslenkung) zu erwägen.

Therapiekontrolle:

3-monatlich mit Auxologie, PTH, AP, S-Phosphat, S-Calcium und Calcium/Kreatinin im Spontanurin. 6-12-monatliche sonographische Kontrollen des Nierenparenchyms. Röntgenkontrolle bei Bedarf (Überprüfung der Knochenmineralisation, Beurteilung der Beinachsenfehlstellung).

Therapiedurchführung:

Pädiatrischer Endokrinologe/ Diabetologe oder Pädiatrischer Nephrologe.

Literatur

1. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. Thacher TD , Pettifor JM, Tebben PT, Creo AL, Skrinar A, Mao M, Chen CY, Chang T, San Martin J, Carpenter TO Bone Volume 122, May 2019, Pages 76-81
2. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Metabolism. 2020 Feb;103S:153892. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.009. Epub 2019 Mar 27.
3. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenhauer D, Santos F, Levchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Nat Rev Nephrol. 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
4. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen CY, Skrinar A, San Martin J, Portale AA. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3. Epub 2019 May 16