

Hypophosphatasie im Kindesalter

Autorinnen/Autoren

Christine Hofmann¹, Clemens Benoit², Hermann Girschick³

Institute

- 1 Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg
- 2 Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Pädiatrische Radiologie des Institutes für Röntgendiagnostik, Würzburg
- 3 Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin

Schlüsselwörter

Hypophosphatasie, Multisystemerkrankung, Mineralisierungsstörung, Enzyersatztherapie

Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 113–119

DOI 10.1055/a-2009-9454

ISSN 0176-5167

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene genetische Erkrankung, welche infolge einer verminderten Alkalischen Phosphatase-Aktivität zu Problemen an Knochen, Muskeln, Zähnen, aber auch zahlreichen weiteren Organsystemen führen kann. Letztlich handelt es sich um eine metabolische Multisystemerkrankung mit sehr variablem klinischem Phänotyp bzw. Schweregrad, die alle Altersgruppen betreffen kann und zu einer signifikanten Mortalität und Morbidität bei den betroffenen Familien führt. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch laborchemische Untersuchungen (insbesondere die Bestimmung der AP-Aktivität), bildgebende Maßnahmen und eine humangenetische Testung erhärtet werden. Eine Anbindung betroffener Familien an ein erfahrenes Zentrum mit multidisziplinärer Betreuung erscheint sinnvoll. Die Enzyersatztherapie mit Asfotase alfa stellt eine zugelassene effektive und gut verträgliche Therapie zur Behandlung des „Knochenphänotyps“ dar. Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit sollen im Rahmen eines internationalen Registers erfasst werden.

Die Hypophosphatasie ist eine seltene genetische Erkrankung des Knochen- und Phosphatstoffwechsels. Ursächlich sind Mutationen im ALPL-Gen, welche für das Enzym der „Tissue non-specific alkaline phosphatase“ kodiert. Sie resultieren in einer verminderten Alkalischen-Phosphatase-Aktivität. Sekundär entsteht auch eine Substratakkumulation (u. a. Pyridoxal-5` Phosphat, anorganisches Pyrophosphat), was weiterhin zur komplexen Pathophysiologie beiträgt [1].

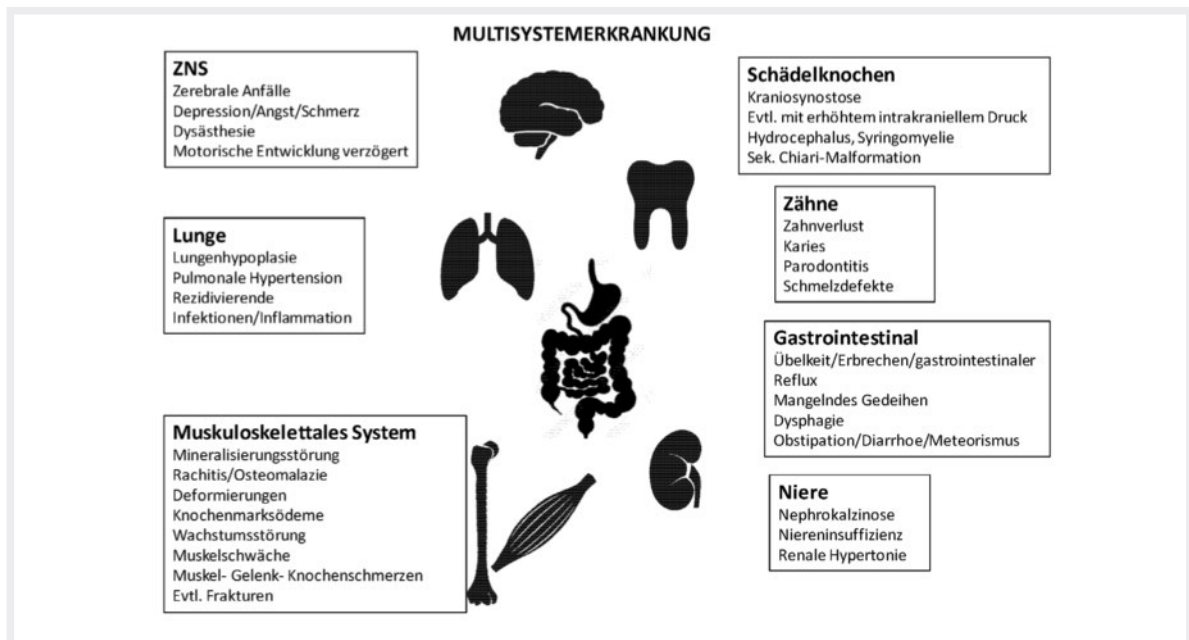
Klinisch existiert ein breites Spektrum mit sehr variablem klinischem Phänotyp und Schweregrad, die letztlich alle Altersgruppen betrifft und zu einer signifikanten Morbidität bei den betroffenen Familien führt. Der Phänotyp wird häufig durch die resultierenden Knochenprobleme bestimmt [2–4]. Aber auch zahlreiche weitere Symptome und Probleme konnten in den letzten Jahrzehnten bei Betroffenen beschrieben werden: pulmonale Probleme, Nierenbeteiligung, gastrointestinale Symptome, muskuläre Probleme, Kraniosynostosen, neuropsychiatrische Auffälligkeiten und Zahnveränderungen mit u. a. vorzeitigem Zahnverlust [2–4]. Schwere Verlaufsformen gehen in der Regel mit nahezu kaum vorhandener Restaktivität der AP

einher, manifestieren sich früh (prä- oder früh postnatal) als Multisystemerkrankung und zeigen ein hohes Mortalitätsrisiko. Sehr milde Formen dagegen zeigen eine beträchtliche Restaktivität der AP, fallen häufig deutlich später mit nur milden klinischen Beschwerden auf und die Diagnosestellung erfolgt nicht selten verzögert [3, 4].

Die Prävalenz liegt zwischen 1:300 000 (schwere Formen) und 1:6000–7000 Individuen (milde Formen) [1, 4]. Insbesondere mit der Verfügbarkeit einer zugelassenen Enzyersatztherapie ist in den letzten Jahren die Awareness für diese Erkrankung deutlich gestiegen und ihr breites klinisches Spektrum sowie eine gut strukturierte Diagnosestellung zunehmend in das Blickfeld von klinisch tätigen Ärzten geraten.

Genetik und Pathophysiologie

Inzwischen wurden bereits mehrere Hundert distinkte ALPL-Genmutationen beschrieben, die mit der HPP assoziiert werden. In der Regel liegt bei der HPP ein autosomal rezessiver Erbgang vor mit Compound-Heterozygotie. Es kann jedoch auch autosomal dominant vererbt sein [1, 4].



► **Abb. 1** Multisystemerkrankung.

Insgesamt besteht keine konsistente Korrelation von Genotyp und Phänotyp. So existieren erhebliche Diskrepanzen der klinischen Symptome bei gleichem Genotyp, sodass man die klinische Symptomatik inklusive Schweregrad auf dem Boden der Kenntnis des Genotyps nicht verlässlich vorhersagen kann [4, 5]. Diese Tatsache erschwert die Pränataldiagnostik mit anschließender genetischer Beratung.

Weiterhin können genetisch veränderte AP-Moleküle auf Proteinebene einen dominant negativen Effekt ausüben, sodass auch heterozygote Störungen zu einem relevanten Aktivitätsverlust der AP mit relevanter klinischer Symptomatik führen können [5, 6]. Die dominant negativen Proteine stören die Aktivität des gesunden homodimeren Enzyms und es resultieren letztlich mehr Probleme als man aus klinisch-chemischen Untersuchungen erwarten würde. Insbesondere bei weiteren Risikofaktoren bzw. in „Challenge“-Situationen können dann Probleme resultieren bei zuvor letztlich asymptomatischen „heterozygoten“ Mutationsträgern (Überträgern) [5, 6].

Klinisches Bild

In der Literatur unterscheidet man abhängig vom Ausprägungsgrad und Manifestationsalter 6 Subtypen: perinatal, pränatal benigne, infantil, kindlich, adult, Odonto-HPP [1, 2, 4]. Diese Einteilung ist künstlich; die Grenzen fließend und überlappend. Letztlich können bei der HPP über den Knochen und die Zähne hinaus auch zahlreiche weitere Organsysteme betroffen sein, sodass man die HPP inzwischen nicht mehr lediglich als Knochen- sondern als Multisystemerkrankung betrachtet (► **Abb. 1**) [2, 7]. Im Allgemeinen zeigt sich eine inverse Korrelation von Alter/Manifestationszeitpunkt und Schwere der Erkrankung, d. h.

zeigt sich eine typische Symptomatik bereits in utero oder früh pränatal findet sich in der Regel ein schwerer klinischer Verlauf mit ausgeprägtem Phänotyp [1, 2, 7].

Die perinatale Form ist die schwerwiegendste Form mit ersten Symptomen bereits in utero oder in den ersten Tagen nach Geburt. Es zeigt sich eine ausgeprägte Hypomineralisation mit nahezu fehlendem Knochen, schwere Deformitäten, sekundäre Lungenhypoplasie, Vitamin-B₆-responsive zerebrale Krampfanfällen bis hin zur Totgeburt oder Tod in den ersten Lebenstagen/-wochen v. a. aufgrund pulmonaler Komplikationen [8]. Die zerebralen Krampfanfälle scheinen einen weiteren ungünstigen prognostischen Parameter darzustellen. Aufgrund der ausgeprägten Symptomatik erfolgt die Diagnosestellung dieser häufig intensivpflichtigen Neugeborenen meist prompt [7].

Bei der pränatal benignen Form fallen bereits pränatal verkürzte/verbogene lange Röhrenknochen sonografisch auf. Postnatal kommt es dann zur spontanen klinischen Verbesserung der ossären Auffälligkeiten.

Bei der infantilen Form treten erste Symptome in den ersten 6 Lebensmonaten auf. Auch hier zeigt sich eine schwere Mineralisierungsstörung mit Rachitis-ähnlichen Veränderungen, eine ausgeprägte muskuläre Schwäche, Nephrokalzinose und gastrointestinale Symptome mit Übelkeit, Erbrechen, Reflux, Trinkschwäche mit ausgeprägter Gedeihstörung/Wachstumsstörung. Weiterhin kann es zu prämaternen Kraniosynostosen evtl. mit erhöhtem intrakraniellen Druck, Chiari-I-Malformation, Hydrocephalus und Hydroxyringomyelie kommen [7, 9]. Auch bei diesen Kindern ist die Prognose deutlich eingeschränkt und be-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

troffene Säuglinge sterben häufig noch im ersten Lebensjahr. Letztlich findet sich das Bild einer Multisystemerkrankung [7].

Bei der kindlichen Form treten die ersten Symptome meist nach dem 1. Lebensjahr auf. Die Kinder haben milder ausgeprägte Rachitis-ähnliche Veränderungen, Kleinwuchs, Gedeihstörung, langsame motorische Entwicklung mit verzögertem Laufenlernen und auffälligem Gangbild (Watschelgang) mit Muskelschwäche und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. Auch hier können Kraniosynostosen auftreten. Weiterhin kommt es häufig zum vorzeitigen Milchzahnausfall mit intakter Wurzel und Karies. Oftmals erfolgt die Diagnosestellung verzögert. Es können Monate bis Jahre vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung vergehen mit nicht selten vielen Arztkontakten unterschiedlicher Disziplinen [2, 4, 7].

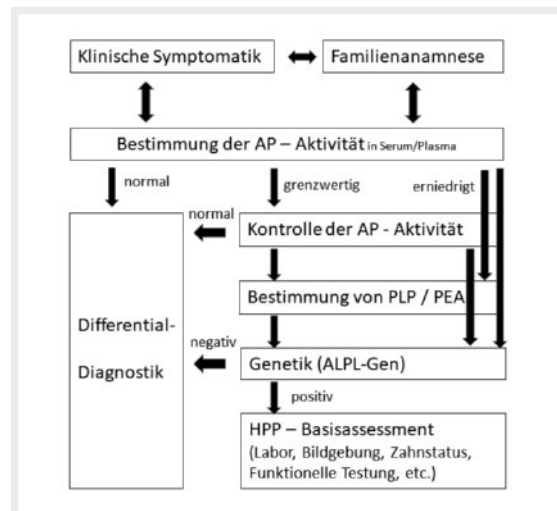
Es existieren viele verschiedene Differenzialdiagnosen, beispielsweise die Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Osteogenesis imperfecta, Achondroplasie, X-chromosomale Hypophosphatämie, Osteoporose, Kindesmisshandlung, kindliches Rheuma, Trauma, chronische nichtbakterielle Osteomyelitis etc.

Die Odonto-HPP des Kleinkind- bzw. Schulkindalters ist auf die Zähne und den Zahnhalteapparat begrenzt. Neben vorzeitigem Milchzahnverlust und Karies treten außerdem Parodontose/Parodontitis und ein verzögerter Zahndurchbruch auf.

Diagnostik

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem breiten klinischen Spektrum gestaltet sich die Diagnosestellung nicht selten schwierig und erfolgt gerade bei milden, nicht lebensbedrohlichen Formen oftmals verzögert. Letztlich ist jedoch die Diagnosebestätigung bei entsprechender Klinik mittels laborchemischer Parameter, Familienanamnese, konsistenter Befunderhebung und Bildgebung relativ einfach und sicher (► **Abb. 2**). Laborchemisch kommt der Bestimmung der Alkalischen-Phosphatase-Aktivität die größte Bedeutung zu. Klassischerweise zeigt sich diese bei der HPP unter den alter- und geschlechtsspezifischen Normwert erniedrigt [2]. Bei grenzwertigen Befunden erscheint hier eine Wiederholung der Bestimmung durchaus sinnvoll. Abzugrenzen sind hierbei andere Ursachen der Hypophosphatasämie, z. B. ein Zinkmangel, Anorexie, Hypothyreose, Anämie, Schwangerschaft, etc.

Ein weiterer hilfreicher Baustein in der laborchemischen Diagnostik ist die Bestimmung der Substratakkumulation, insbesondere PLP im Serum oder PEA in Urin. Insbesondere zum Ausschluss von möglichen Differenzialdiagnosen sollte eine Bestimmung der übrigen Knochenstoffwechselparameter sowie von Übersichtsparametern erfolgen, beispielsweise u. a. Kalzium und Phosphat im Serum und Urin,



► **Abb. 2** Diagnostischer Algorithmus; AP: Alkalische Phosphatase, PLP: Pyridoxal-5-Phosphat, PEA: Phosphoethanolamin.

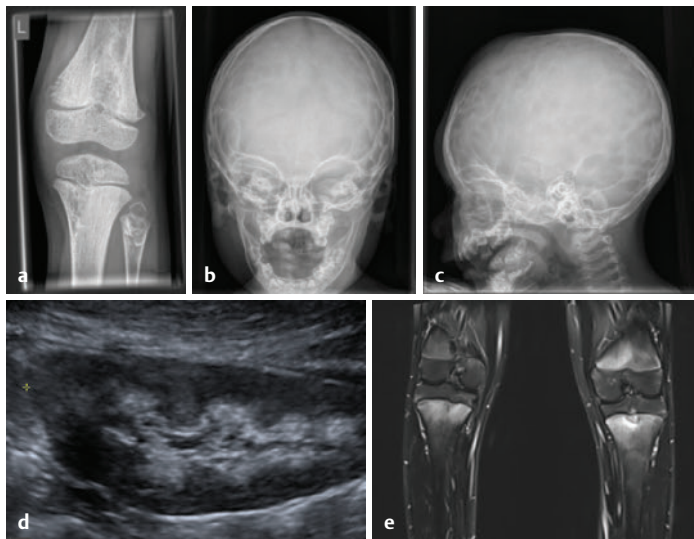
Vitamin D, Parathormon und Kreatinin in Serum und Urin (► **Tab. 1**) [2]. Eine genetische Testung mittels Sanger-basierter Sequenzierung des ALPL-Gens erlaubt eine genaue Analyse vorhandener Mutationen innerhalb und auch flankierend zu den Exonen und dient dazu, die klinische und laborchemische Diagnose zu unterstützen und erscheint insbesondere auch bei nicht eindeutigen Befunden sinnvoll. Weiterhin erscheint ein Gentest bei von schweren HPP-Formen betroffenen Familien innerhalb der Pränataldiagnostik durchaus gerechtfertigt. Eine genetische und auch klinische Beratung der Familie sollte entsprechend dem Gendiagnostikgesetz bereits vor der Analyse erfolgen [2].

Im Rahmen der initialen Diagnosestellung erscheint die konventionelle Röntgenaufnahme beispielsweise von Knie a. p. und Hand (Karpogramm) zum Erfassen des Schweregrades am Knochen (ossärer Phänotyp) je nach Alter des Kindes durchaus gerechtfertigt, ebenso bei der Fragestellung nach dem Vorliegen einer Kraniosynostose (Röntgen Kopf in 2 Ebenen) (► **Abb. 3a–c**). Vor allem bei Frakturverdacht stellt konventionelles Röntgen den Goldstandard dar. Sequenzielle Röntgenaufnahmen und CT-Untersuchung insbesondere ohne klinische Konsequenzen sollten jedoch aus Strahlenschutzgründen nicht erfolgen. Mögliche Auffälligkeiten in der radiologischen Bildgebung sind u. a. Mineralisierungsstörungen, Osteopenie, becherartige metaphysäre Auftreibungen, Verbiegungen der langen Röhrenknochen, Auftreibungen und Irregularitäten der Wachstumsfugen, osteolytische neben osteosklerotischen Arealen, Bowdler-Sporn, Schädelnahtverknöcherungen, ggf. mit Hirndruckzeichen [2–4].

Zum Ausschluss einer Nephrokalzinose ist bereits bei der initialen Diagnosestellung sowie im Verlauf eine Nieren-sonografie indiziert (► **Abb. 3d**).

► **Tab. 1** Laborparameter zur Differenzialdiagnostik von muskuloskeletalen Erkrankungen; Ca: Kalzium, P: Phosphat, AP: Alkalische Phosphatase, 25OHD3: 25-OH-Vitamin D3, TmP/GFR: tubuläres Transportmaximum für Phosphat, FGF23: Fibroblast growth factor 23, XLH: X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis.

Erkrankung	Gen	Ca	P	AP	25OHD3	PTH	TmP/GFR	FGF23	Pathogenese
Hypophosphatasie	ALPL	↔, ↑	↔, ↑	↓	↔, ↓	↔, ↓	↔	↔	TNAP-Aktivität ↓, Substratakkumulation
Osteogenesis imperfecta	COL1A1 etc.		↔	↑	↔	↔	↔	↔	Synthesestörung
Vitamin-D-Mangel-rachitis		↔/↓	↔/↓	↑	↓	↑ ↑ ↑	↓	↔	Mangel an Vitamin D
XLH	PHEX	↔	↓	↑, ↑ ↑	↔	↔, ↑	↓	↑, ↔	vermehrte FGF23-Aktivität
Achondroplasie	FGFR-3	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	Störung der Knorpelbildung
Immobilitätsosteoporose		↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	Verringerung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur infolge Immobilität



► **Abb. 3** Bildgebung. Oben konventionelle radiologische Diagnostik: **a** Knie a. p. Aufweitung der Metaphysen, Nebeinander von osteolytischen und osteosklerotischen Arealen; **b** und **c** Schädel a. p. und seitlich: Pansynostose mit Impressionen, v. a. frontoparietotemporal, **d** sonografischer Befund einer Nephrokalzinose, **e** MRT – TIRM-Sequenz: Knochenmarksödem distaler Femur und proximale Tibia metaphysär beidseits.

Bei klinischen Hinweisen auf entzündliche Prozesse im muskuloskeletalen System kann eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung (v. a. ödem-sensitive TIRM-Sequenzen) hilfreich sein, um mögliche Knochenmarksödeme (► **Abb. 3e**) zu dokumentieren. Hierfür sind ggf. regionale MRTs noch anzuschließen, z. B. im Fußbereich, da die räumliche Auflösung der GK-MRT in Bezug auf Schichtfolge und Position des Fußes hierzu begrenzt ist. Die Durchführung einer kranialen oder spinalen MRT-Diagnostik kann bei der Frage nach dem Vorliegen einer Kraniosynostose, eines Hydrocephalus, Syringomyelie oder Chiari-I-Malformation hilfreich sein [2].

Therapie

Grundsätzlich sollten Patienten mit HPP und deren Familien in einem mit dieser seltenen Erkrankung erfahrenen Zentrum betreut werden. Insbesondere schwerer betroffene Patienten bedürfen eines multimodalen, multidisziplinären Managements (Pädiatrie, hilfreiche pädiatrische Subdisziplinen sind Endokrinologie, Osteologie und Rheumatologie, außerdem Radiologie, Orthopädie, Neurochirurgie, Zahnmedizin, Physiotherapie, Ernährungsberatung) unter spezieller Berücksichtigung der individuellen Ausprägung der Erkrankung. Letztlich stehen symptomatische und präventive Therapieansätze im Vordergrund, mit dem Ziel krankheitsassoziierte Symptome und Einschränkungen zu verbessern sowie Komplikationen zu verhindern [2, 4, 7, 10].

► **Abb. 4** gibt eine Übersicht der zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten, die ein solches Zentrum den Patienten und deren Familien anbieten könnte [2, 10]. Insbesondere aufgrund des breiten Spektrums klinischer Manifestationen ist ein multimodales interdisziplinäres Therapiemanagement im Kindesalter sinnvoll. Empfehlenswert ist eine frühzeitige Anbindung an eine wohnortnahe Frühförderstelle bzw. ein Sozialpädiatrisches Zentrum, um motorische Entwicklungsverzögerungen durch unterstützende Maßnahmen entgegenzuwirken. Sportliche Aktivitäten (z. B. Radfahren, Schwimmen), medizinische Trainingstherapie mit fachkundiger Anleitung zum Training in Eigenregie bzw. Physiotherapie zum Aufbau einer stabilen Muskulatur zur Stützung des Skeletts sind grundsätzlich sinnvoll und können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Gleichzeitig dient dies der Entwicklung von Mobilität und Muskelkraft – zentrale Determinanten für die von den Patienten empfundene krankheitsbezogene Lebensqualität bzw. Belastung durch die Erkrankung.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Insbesondere bei schwer betroffenen Kindern mit muskuloskelettalen Manifestationen im Sinne von Deformierungen und Achsabweichungen von Wirbelsäule, Beine und Füße sowie bei Residuen von Frakturen bei gleichzeitiger muskulärer Schwäche ist eine kompetente und umsichtige orthopädietechnische Begleitung erforderlich. Hierdurch kann das gegebene Korrekturpotenzial im Wachstumsalter gezielt genutzt werden, um ggf. spätere Operationen zu verhindern. Weiterhin können supportive Maßnahmen helfen, funktionelle Einschränkungen im Alltag gering zu halten und eine bessere Teilhabe zu ermöglichen.

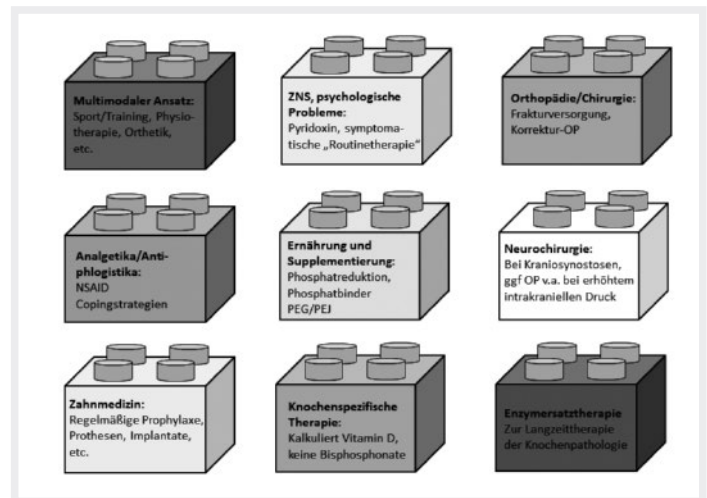
Muskuloskelettale Schmerzen und Inflammation stellen ein sehr häufiges Symptom initial wie auch im Krankheitsverlauf dar. Systemisch erhöhte Prostaglandin-E₂-Spiegel im Urin sowie Knochenmarksödeme im MRT deuten auf eine entzündliche Pathogenese hin [11]. Zum Einsatz kommen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), welche die erhöhten PGE₂-Spiegel senken, Entzündung und Schmerzen reduzieren und damit die körperliche Aktivität steigern. Gegebenenfalls kann im speziellen Setting eine multimodale Schmerztherapie bei chronischen Schmerzen unterstützen. Letztlich resultiert durch eine effektive Schmerztherapie eine signifikante Besserung der Lebensqualität der Betroffenen.

Einen weiteren wichtigen Therapiebaustein stellt die kieferorthopädische und parodontologische Betreuung dar. Kinderprothesen können verlorene Milchzähne ersetzen und für die sprachliche Entwicklung sowie die soziale Integration in Kindergarten bzw. Schule hilfreich sein. Korrekturen von Zahnfehlstellungen erfordern kieferorthopädische Erfahrung. Aufgrund einer erhöhten Anfälligkeit für Karies bereits im Milchgebiss sowie später für entzündlich-destruktive Parodontalerkrankungen sind die Einhaltung entsprechender Präventionsempfehlungen (effektive häusliche Zahnpflege, professionelle Reinigung, Fluoridierung) großer Bedeutung.

Neonatale zerebrale Anfälle, wie sie bei sehr schwer betroffenen Neugeborenen auftreten, können mit Pyridoxin (hochdosiert, i. v.) behandelt werden. Zur Therapie weiterer zentralnervöser Störungen (Ängstlichkeit, Unruhe, Schlafstörungen, Nervosität oder Depression) stehen keine gezielten Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Diese können bislang lediglich einer symptomatischen „Routinetherapie“ oft auch mit Einbezug von Psychologie und Neurologie zugeführt werden.

Eine Ernährung mit kalzium-/phosphatarmer Kost erscheint bei Hyperkalzämie bzw. Hyperphosphatämie sinnvoll. Gegebenenfalls können auch Phosphatbinder zum Einsatz kommen.

V. a. bei schwer betroffenen Säuglingen mit mangelnder Gewichtszunahme und Wachstumsstörung kann intermittierend eine enterale Ernährung über eine PEG oder



► **Abb. 4** Bausteine der multimodalen interdisziplinären HPP-Therapie.

PEJ (Magensonde nur kurzfristig) hilfreich sein, um eine adäquate, altersentsprechende Ernährung und damit Entwicklung sicherzustellen. Der Einbezug von Ernährungswissenschaft ist wichtig. Oft vermischen sich die gastrointestinalen Symptome mit Dyspepsie, Nahrungsmittelenverträglichkeit, Essantriebsstörung mit psychologischen Symptomen.

Eine Substitution mit Vitamin D sollte nach den Empfehlungen für Gesunde bzw. abhängig vom Serumspiegel durchgeführt werden. Eine hochdosierte Therapie, wie sie bei der Vitamin-D-Mangelrachitis eingesetzt wird, ist generell nicht zu empfehlen. Auch die Therapie mit Bisphosphonaten (Pyrophosphatanaloga), die den Goldstandard bei Osteogenesis imperfecta darstellen, erscheint ineffektiv und birgt gegebenenfalls zusätzliche Risiken in Richtung Knochenfragilität und Inflammation. Für den Einsatz einer osteoanabolen Therapie mit Sklerostin-Antikörpern liegen erste Studien an Erwachsenen vor. Es existiert jedoch keine Zulassung im Kindesalter.

Aufgrund einer vorzeitigen Verknöcherung von Schädelnähten bis hin zur Kraniosynostose kann es zur Verlagerung von Anteilen des Kleinhirns in den Rückenmarkskanal (Chiari-I-Malformation) oder zur Bildung einer Hydrosyringomyelie im Rahmen einer intrakraniellen Drucksteigerung und Liquorzirkulationsstörung führen. Regelmäßige ophthalmoskopische (Papillenödem) und neurologische/neurochirurgische Untersuchungen mit gezielter Anamnese sowie radiologischer Bildgebung (konventionelles Röntgen, cMRT) sind daher bei Patienten mit Kraniosynostosen dringend indiziert, um den Zeitpunkt für eine erforderliche neurochirurgische Intervention zur Dekompression nicht zu versäumen.

Die operative Versorgung von Frakturen stellt aufgrund der zugrundeliegenden Knochenpathologie und einer verzögerten Heilungsdauer eine Herausforderung dar und soll-

te in einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Bei Frakturen im diaphysären Bereich der langen Röhrenknochen kommen v. a. adäquat dimensionierte intramedulläre Kraftträger (endostale Marknägel) zum Einsatz.

Seit 2015 ist Asfotase alfa (Strensiq) als Enzymersatztherapiepräparat zur Langzeitbehandlung der Knochenmanifestation bei Patienten mit ersten HPP-Symptomen im Kindesalter in der EU zugelassen. Asfotase alfa besteht aus dem rekombinanten Enzym TNAP, gekoppelt an ein IgG1-Fc-Fragment sowie einen Deca-Aspartat-Knochenanker, der durch Bindung an Kalziumhydroxylapatit des Knochens das Homing und die Wirksamkeit am Knochen sichert. Die Applikation erfolgt s. c. in einer empfohlenen Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht 3-mal pro Woche, alternativ 1 mg/kg Körpergewicht 6-mal pro Woche [15].

Die klinischen Daten der zulassungsrelevanten Studien zeigen bei den lebensbedrohlich betroffenen Kindern mit perinataler und infantiler HPP ein erfreuliches muskuläres und radiologisches Ansprechen, eine respiratorische Verbesserung sowie ein verbessertes Gesamtüberleben (5-Jahres-Überlebensrate 83 vs. 27 %) im Vergleich zu historischen Kontrollen (natürlicher Verlauf der Erkrankung) [16]. In den 3 offenen nicht randomisierten, nicht kontrollierten Phase-II-Studien für perinatale und infantile Formen konnte eine beeindruckende und anhaltende Verbesserung der radiologischen Scores (7-point Radiographic Global Impression of Change RGI-C und 10-point Rickets Severity Scale RSS) dokumentiert werden, gefolgt von einer Verbesserung der respiratorischen Situation (Entwöhnen von der Beatmung etc.) [16–18]. In einer weiteren Studie bei älteren Kindern (6–12 Jahre, n = 12) konnte ebenfalls ein radiologisches Ansprechen sowie eine Verbesserung von Muskelkraft und Wachstum sowie der motorischen Fähigkeiten (z. B. BOT2-Test) und damit einhergehend eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu historischen Kontrollen nachgewiesen werden [16]. Daten zum Einsatz bei Jugendlichen und Erwachsenen mit histologisch nachgewiesener Osteomalazie (13–65 Jahre, n = 19) zeigen ebenfalls ein Verbesserungspotenzial mit interindividueller Variabilität des Ansprechens, was letztlich auch die Notwendigkeit einer sorgfältigen Auswahl der Patienten dieser Altersgruppe unterstreicht, die einer Enzymersatztherapie zugeführt werden sollten [19].

Daten bezüglich Effekte der auf den Knochen fokussierten Enzymersatztherapie auf weitere bei der HPP betroffene Organe bzw. bestehende Symptome (z. B. auch Kraniosynostose, neurologische, gastrointestinale oder Nieren-Probleme) liegen bislang nicht vor. Weiterhin fehlen systematisch erfasste Daten zur Lebensqualität der Familien mit schwer betroffenen Kindern unter Therapie (Sondenentwöhnung, psychosoziale Aspekte etc.). Die häufigsten Nebenwirkungen sind unerwünschte Reaktionen in direktem Zusammenhang mit der Injektion von Asfotase alfa. Diese reichen von milden transienten Rötungen,

Entzündungen und Schmerzen im Bereich der Injektionsstellen bis hin zu dauerhaften Veränderungen (Verfärbungen, Lipodys- oder hypertrophie). Mögliche systemische Reaktionen sind Übelkeit, Kopf- und Gliederschmerzen.

Weiterhin traten in klinischen Studien in einem hohen Prozentsatz Autoantikörper (insbesondere neutralisierende Autoantikörper) gegen Asfotase alfa auf (bis zu 80 %), welche jedoch bislang nicht mit einer klinischen Verschlechterung assoziiert waren [17, 18]. In der klinischen Anwendung jedoch existieren Beobachtungen einer nachlassenden Wirksamkeit im Therapieverlauf bei initial erfolgreichem Ansprechen (unpublizierte Daten). Diesbezüglich und auch zur Frage des langjährigen Nutzens und der Verträglichkeit kann uns perspektivisch das globale HPP-Register (NCT02306720) wertvolle Informationen liefern [2]. Jenseits der positiven Effekte auf den Knochen und potenzielle günstige Off-Target-Effekte verbleiben nicht selten auch trotz Enzymersatztherapie zahlreiche weitere therapiebedürftigen Probleme, die eine interdisziplinäre, multimodale, symptomatische Betreuung erfordern.

FAZIT

Kinder mit muskuloskelettalen Schmerzen und Symptomen werden klinisch häufig unter der Frage rheumatischer Grunderkrankung betrachtet. Dennoch sind auch Knochenstoffwechselerkrankungen in der Differenzialdiagnose von entscheidender Bedeutung. Gerade die kindliche Form der Hypophosphatasie mag aufgrund von Schmerzen, Beweglichkeitseinschränkungen und Knochenstrukturstörungen durchaus mit einer kindlich rheumatischen Erkrankung im Sinne der juvenilen idiopathischen Arthritis oder auch mit chronisch nicht bakterieller Osteomyelitis verwechselt werden. Die Symptome überlappen im Alltag. Nicht selten setzt man dann auch bei Hypophosphatasie die gleichen Therapiealgorithmen ein wie sie bei genuin rheumatischen Erkrankungen etabliert sind, wie z. B. eine Therapie mit Naproxen und in seltenen Fällen ggf. auch eine Zytokinblockade z. B. gegen Interleukin-1. Als einfach zu messender Stoffwechselformparameter kann die Alkalische-Phosphatase-Aktivität sehr schnell diese Differenzialdiagnose einschätzen lassen. Es ist allerdings zu bedenken, dass Patienten mit ausgeprägtem Zinkmangel oder auch Ernährungsstörungen falsch niedrige AP-Werte aufweisen können. Im klinischen Alltag der Sprechstunde ist die Hypophosphatasie bei muskuloskelettalen Beschwerden immer zu bedenken.

Interessenkonflikt

CH: Rare Disease Beratertätigkeit, Forschungsförderung: Alexion, AstraZeneca

CB: gibt an, dass keine relevanten Interessenkonflikte vorliegen.

HG: gibt an, dass keine relevanten Interessenkonflikte vorliegen.

Autorinnen/Autoren



Christine Hofmann



Clemens Benoit



Hermann Girschick

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Christine Hofmann

Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2, 97074 Würzburg
Deutschland
hofmann_c5@ukw.de

Literatur

- [1] Mornet E, Hofmann C, Bloch-Zupan A et al. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia – update 2013. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(4). DOI: 10.1038/ejhg.2013.177
- [2] Hofmann C, Girschick H, Seefried L et al. Diagnostik und Management der Hypophosphatasie, 2. Aufl. Bremen: uni-med 2021
- [3] Hofmann C. Klinik und Diagnostik der Hypophosphatasie im Kindesalter. *Osteologie* 2017; 26(1): 32–35
- [4] Hofmann C, Girschick H. Hypophosphatasie im Kindesalter. *Thieme-Refresher Pädiatrie* 2015; R1–R16
- [5] Hofmann C, Girschick H, Mornet E et al. Unexpected high intrafamilial phenotypic variability observed in hypophosphatasia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(10): 1160–1164. DOI: 10.1038/ejhg.2014
- [6] Mentrup B, Marschall C, Barvencik F. Functional characterization of a novel mutation localized in the start codon of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2011; 48: 1401–1408
- [7] Vogt M, Girschick H, Schweitzer T et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 212
- [8] Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 334–342
- [9] Collmann H, Mornet E, Gattenlohner S et al. Neurosurgical aspects of childhood hypophosphatasia. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 217–223
- [10] Seefried L, Genest F, Kornak U et al. Therapie der Hypophosphatasie. *Osteologie* 2020; 29: 1–9
- [11] Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 24
- [12] Beck C, Morbach H, Wirth C et al. Whole-body MRI in the childhood form of hypophosphatasia. *Rheumatol Int* 2011; 31(10): 1315–1320. DOI: 10.1007/s00296-010-1493-3
- [13] Girschick HJ, Mornet E, Beer M et al. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7: 3. DOI: 10.1186/1471-2431-7-3.
- [14] Seefried L, Baumann J, Hemsley S et al. Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia. *J Clin Invest* 2017; 127(6): 2148–2158. DOI: 10.1172/JCI83731
- [15] Whyte MP, Greenberg CR, Sakman NJ et al. Enzyme-replacement therapy in life threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904–913
- [16] Whyte MP, Madson KL, Phillips D et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. *JCI Insight* 2016; 1(9): e85971
- [17] Whyte MP, Simmons JH, Moseley S et al. Asfotase alfa therapy for infants and children with hypophosphatasia: 7 years outcome of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(2): 93–105
- [18] Hofmann C, Harmatz P, Vockely J et al. Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(7): 2735–2747
- [19] Kishnani P, Rockman-Greenberg C, Rauch F et al. Five year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019; 121: 149–162