

Versorgungsrealität pädiatrischer Patienten mit familiärer hypophosphatämischer Rachitis auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse in Deutschland

Doess A.¹, May M.², Feig C.², Maessen D.¹

¹ KYOWA KIRIN GmbH, Mönchsauer Straße 1, 40549 Düsseldorf, Deutschland

² HGC Healthcare Consultants GmbH, Graf-Adolf-Platz 15, 40213 Düsseldorf, Deutschland



Studie finanziert durch Kyowa Kirin GmbH

Einleitung

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch eine Veränderung im *PHEX*-Gen zur vermehrten Bildung des Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) führt. Überschüssiges FGF23 hemmt die renale Phosphatresorption und die Produktion von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25(OH)₂D). Dies führt wiederum zu chronischer Hypophosphatämie, niedriger Konzentration von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 und fehlerhafter Knochenmineralisierung. Die dominierenden pathologischen Folgen von XLH sind Rachitis bei Kindern (Abb. 1) und Osteomalazie bei Erwachsenen. Rachitis ist mit Kleinwuchs und erheblichen Skelettdeformationen verbunden, welche Schmerzen und körperliche Leistungsminderung im Alltag verursachen. Betroffene leiden ihr Leben lang an Schmerzen sowie körperlichen Einschränkungen, da die Deformationen mit absinkender Knochenumbaurate und Knochenstärke irreversibel werden.

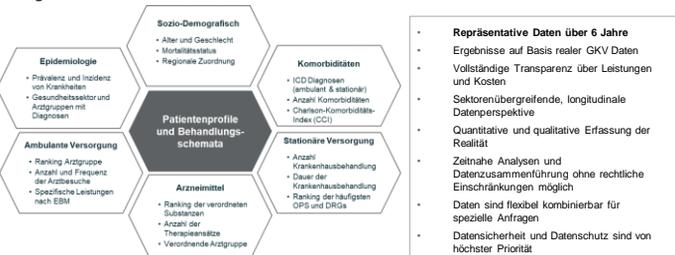
Abb. 1: Typische Genu varum (O-Beine) bei 4-J. Kind mit Rachitis aufgrund von Hypophosphatämie



Die Osteomalazie ist mit Arthrose, Steifigkeit, Frakturen sowie Enthesiopathie verbunden, wodurch die Mehrheit über regelmäßige Schmerzen klagt und ihre körperliche Mobilität und Aktivität limitiert wird. XLH hat großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen.¹⁻³ Die bisherige Behandlungsoption umfasst die orale Gabe von Phosphat und Vitamin D. Dies bewirkt einen vorübergehenden Anstieg des Phosphatspiegels, behandelt aber nicht die zugrunde liegende Pathophysiologie von XLH.

Methodik

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse eines anonymisierten, alters- und geschlechtsadjustierten Routinedatensatzes des GKV-Systems mit ca. 4 Mio. Versicherten und stellt eine 5,5-prozentige repräsentative Stichprobe der gesamten deutschen Bevölkerung dar.^{4,5} Ziel der deskriptiven Querschnittsanalyse war es, die Prävalenz der Patienten mit einer gesicherten E83.30 ICD-10-GM Diagnose in den Jahren 2014 bis 2015 zu erfassen.



Darüber hinaus wurde eine Längsschnittanalyse durchgeführt, um den Behandlungspfad von Patienten mit XLH in den ersten beiden Jahren (2014 bis 2015) nach Erstdiagnose darzustellen (Abb. 2). Der ICD-Code E83.30 umfasst alle Patienten mit einer familiären hypophosphatämischen Rachitis, wovon die Mehrheit (80%) der XLH-Erkrankung zugeordnet werden kann.⁶ Erste Auswertungen zeigten, dass der Anteil der Kinder bei nur 9,5% lag. Dies deutet darauf hin, dass Patienten entweder zu spät oder fehldiagnostiziert werden. Weitere Diagnosen aus dem klinischen Umfeld wurden ergänzt, um den Anteil der Detektionswahrscheinlichkeit der Kinder mit XLH zu erhöhen. Hierbei wurden die Folgen einer Rachitis (E64.3) als Hauptdiagnose, Kleinwuchs (E34.3) sowie idiopathische Skoliose beim Kind (M41.0) in Kombination mit spezifischen Medikamenten 1 und/oder 2 und/oder Osteosynthese inkludiert (Abb. 3, Tab. 1).

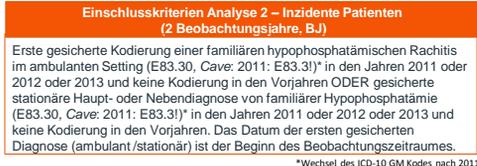
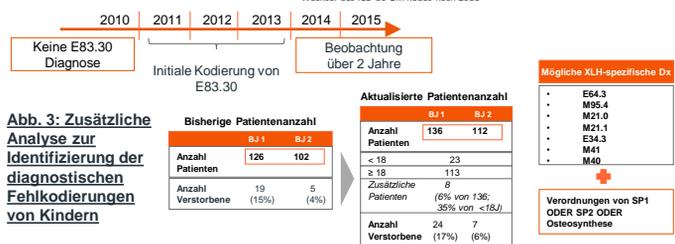


Abb. 2: Einschlusskriterien für die Längsschnittanalyse



Ergebnisse

In der ersten Analyse wurden 128 Patienten mit einer familiären hypophosphatämischen Rachitis erfasst. Hinzu kamen acht Kinder, sodass insgesamt 136 Patienten identifiziert wurden. Wird die Patientenanzahl auf die deutsche Bevölkerung extrapoliert, umfasst die XLH-Population 2.176 Patienten (80% der E83.30 Kodierung kann der XLH zugeordnet werden). Der Anteil der Kinder beträgt 17% (370 Patienten), wovon rund ein Drittel durch die Zusatzanalyse ermittelt wurde und zunächst keine kodierte XLH-Diagnose aufwies. Die Kinder wurden anhand einer mit XLH assoziierten Kombination aus Diagnose, Medikation und Prozedur identifiziert (Abb. 4). 83% der XLH-Patienten sind älter als 18 Jahre (Abb. 5). Das durchschnittliche Alter der XLH Patienten beträgt 55,8 Jahre (SD 23,4) bei ähnlicher Verteilung zwischen Männern (55,1 J.; SD 21,0) und Frauen (56,7 J.; SD 26,0). Die Geschlechterverteilung ist annähernd gleich (männlich 54%; weiblich 46%).

Abb. 4: Demographie der Patienten mit familiärer hypophosphatämischer Rachitis

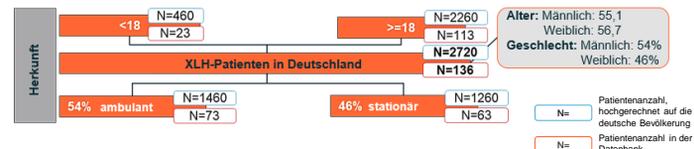
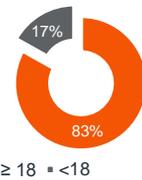


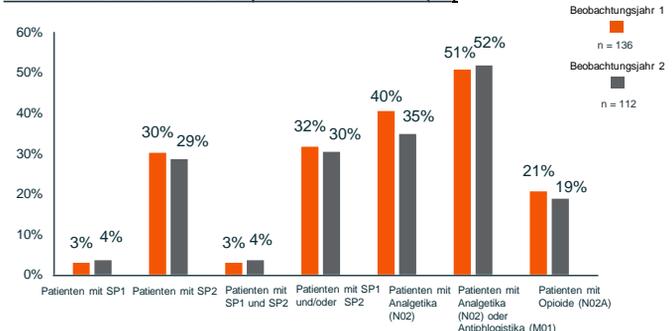
Abb. 5: Anteil der Altersgruppen



Tab. 1: Zusätzliche Identifikation von Kindern

Mögliche spezifische XLH Diagnosen	Verordnung von SP1 oder SP2 oder Osteosynthese
E64.3 Folgen der Rachitis	+
M95.4 Erworbene Deformität des Brustkorbes und der Rippen	+
M21.0 Valgusdeformität, anderenorts nicht klassifiziert	+
M21.1 Varusdeformität, anderenorts nicht klassifiziert	+
E34.3 Kleinwuchs, anderenorts nicht klassifiziert	+
M41 Skoliose	+
M40 Kyphose und Lordose	+

Abb. 6: Anteil der Patienten mit spezifischer Medikation (SP)



Spezifische Medikation 1 (SP 1):	Spezifische Medikation 2 (SP 2):
L02A Hormone und verwandte Mittel	A11CC04 Calcitriol (aktives Vitamin-D)
H01AX Andere Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga	G04BC50 Reducto (orale Phosphattabletten)
H01AC Somatotropin und Somatotropinrezeptoragonisten	A11CC05 Colecalciferol
H05BX01 Cinacalcet	A11CC03 Alfacalcidol (aktives Vitamin-D)

Circa 67% aller Patienten mit familiärer hypophosphatämischer Rachitis werden nicht mittels einer Supplementierungstherapie (unabh. vom Alter) behandelt. Dies deutet auf eine Versorgungslücke und die daraus resultierende Notwendigkeit einer verstärkten Sensibilisierung für die Diagnosestellung und benötigte Behandlung hin (Abb. 6).

Schlussfolgerung

Auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse wurden 136 inzidente Patienten mit familiärer hypophosphatämischer Rachitis in der Datenbank identifiziert. Auf die deutsche Bevölkerung extrapoliert umfasst die XLH-Population 2.176 Patienten (80% der E83.30 Kodierung ist XLH zuzuordnen). Der Anteil der Kinder beträgt 17% Innerhalb eines Jahres wurde mehr als die Hälfte (51%) der Patienten mit Schmerzmittel behandelt – jeder fünfte Patient (21%) wurde sogar mit Opioiden behandelt. Die Minderheit der Patienten weist mindestens eine Verordnung mit einer Hormon- (ca. 4%) oder Supplementierungstherapie (ca. 30%) (z.B. Calcitriol/Vitamin-D-Analoga) auf. Der Schmerzmittelgebrauch ist ein Indiz für eine hohe Krankheitslast.

Referenzen: ¹ Fuente R. et al. (2017). X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord*, 18:107-115. ² Laroche M. and Boyer J. F. (2005). Phosphate diabetes, tubular phosphate reabsorption and phosphatonin. *Joint Bone Spine*, 12:376-381. ³ Johnson K. et al. (2017). Therapeutic effects of FGF23 c-tail Fc in a murine pre-clinical model of X-linked hypophosphatemia via the selective modulation of phosphate reabsorption. *J Bone Miner Res*, 32:2062-2073. ⁴ Swart, E. et al. (2014). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Thieme*, 77:120-126. ⁵ Andersohn F., Walker J. (2016). Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoeconomic Drug Saf*, 25:106-9. ⁶ Haffner D, Waldegger S (2016): Pediatric Kidney Disease, Capture 35: Disorders of Phosphorus Metabolism. Springer-Verlag Berlin Heidelberg:953-72.; ed. Geary F.G. & Schaefer F., 2nd Edition.