

Ein häufig unterdiagnostizierter Effekt

Anhaltendes Gefühl von Muskelzuckungen

Nathanaël Favre^{a*}, dipl. Arzt; Jules Klay^{b*}, dipl. Arzt; Dr. med. Faïza Lamine^c; Dr. med. Hernando Aparicio^d; Dr. med. Ludivine Roch^a

^a Service de médecine interne, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz; ^b Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Lausanne; ^c Unité d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital Riviera Chablais, Rennaz; ^d Cabinet de médecine générale, St-Légier

* Geteilte Erstautorschaft

Fallbericht

Eine 40-Jährige, die unter anderem an β -Thalassaemia minor, chronischem Eisenmangel, manifester Hypothyreose und einer Angststörung leidet, sucht aufgrund eines anhaltenden Krampfgefühls in den Extremitäten die Notfallabteilung auf. Sie gibt an, dass ähnliche Symptome seit mehreren Wochen paroxysmal auftreten und zunehmend intensiver und schmerzhafter werden. Zudem berichtet sie von chronischer Verstopfung mit regelmässigem Gebrauch von Abführmitteln und einer Flüssigkeitsretention unklarer Ursache, gegen die sie gelegentlich Torasemid einnimmt.

Der Allgemeinzustand der Patientin ist gut und die Vitalparameter liegen im Normbereich. Die klinische und insbesondere die neurologische Untersuchung ergeben keine nennenswerten Auffälligkeiten mit Ausnahme von Myoklo-

nien an den oberen Extremitäten ohne Kraft- oder Sensibilitätsdefizit. Das Elektrokardiogramm liegt strikt im Normbereich. Die Laborwerte bei der Eintritte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Frage 1

Welche dieser Differentialdiagnosen ist mit den Laborwerten nicht vereinbar?

- a) Zöliakie
- b) Sekundärer Hyperparathyreoidismus
- c) Paraneoplastische Sekretion des Parathormon-verwandten Peptids (PTHrP)
- d) Refeeding-Syndrom
- e) Fanconi-Syndrom

Hypophosphatämie wird gemeinhin als ein Phosphatspiegel unter 0,8 mmol/l definiert. Eine schwere Hypophosphatämie mit Werten unter 0,3 mmol/l ist wegen des Risikos von

metabolischer Enzephalopathie, kardiorespiratorischer Insuffizienz und Rhabdomyolyse ein medizinischer Notfall. Die pathophysiologischen Mechanismen lassen sich in drei Hauptkategorien unterteilen: Störung der zellulären Phosphatverteilung, gastrointestinaler Verlust oder Malabsorption sowie erhöhte renale Phosphatausscheidung.

Neben der Hypophosphatämie zeigen die Laborwerte der Patientin eine gleichzeitige Hypokalzämie und Hypokaliämie. Diese Anomalien weisen auf ein Bild mit multiplem Elektrolytverlust hin. Die Ursache kann extrarenal sein, etwa durch eine Malabsorption wie bei der Zöliakie, oder renal wie beim Fanconi-Syndrom. Eine andere Möglichkeit ist eine Situation, in der die Verteilung in die Zellen beeinträchtigt ist, so wie beim Refeeding-Syndrom. Dagegen würde eine PTHrP-Sekretion, die das Bild eines primären Hyperparathyreoidismus nachahmt, als erste Folge eine Hyperkalzämie haben.

Aufgrund des Schweregrads der Hypophosphatämie wird die Patientin auf die Intermediate-Care-Station verlegt, wo sie eine intravenöse Phosphatsupplementierung erhält und ihr Herzrhythmus überwacht wird. Da die Ursache der Anomalien zum Zeitpunkt der Verlegung der Patientin noch nicht feststeht, wird der Befund auf der Station vervollständigt.

Frage 2

Welche weitere Untersuchung würden Sie in erster Linie durchführen?

- a) Bestimmung von Parathormon und 25-OH-Vitamin-D2/D3
- b) Nüchter-Spoturin (Phosphat, Kreatinin)
- c) Bikarbonat-Bestimmung
- d) Bestimmung der alkalischen Phosphatase
- e) Alle vorgeschlagenen Antwortmöglichkeiten

Tabelle 1: Eintrittslabor		
Parameter	Ergebnis	Normbereich
Kalium	3,0 mmol/l	3,50–5,10 mmol/l
Natrium	141 mmol/l	136–145 mmol/l
Gesamtkalzium	2,02 mmol/l	2,10–2,60 mmol/l
Korrigiertes Kalzium	2,01 mmol/l	2,10–2,55 mmol/l
Ionisiertes Kalzium	0,98 mmol/l	1,17–1,32 mmol/l
Magnesium	0,82 mmol/l	0,70–1,10 mmol/l
Phosphat	0,29 mmol/l	0,87–1,45 mmol/l
Kreatinin	40,7 μ mol/l	<90 μ mol/l
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)	4,16 mIE/l	0,27–4,20 mIE/l

Bei jeder schweren Störung des Kalzium-Phosphat-Haushalts ist der erste Schritt, die Funktion der Nebenschilddrüse zu überprüfen und einen Vitamin-D-Mangel auszuschliessen. Mittels Spoturin kann zwischen einer Hypophosphatämie renalen respektive extrarenalen Ursprungs unterschieden werden. Der Bikarbonat-Wert kann auf eine veränderte zelluläre Phosphatverteilung hinweisen. Der Wert der alkalischen Phosphatase trägt zur Beurteilung einer allfällig erhöhten Osteogenese bei.

Bei unserer Patientin ist das Parathormon mit 28,2 pmol/l stark erhöht (Norm: 1,3–6,8 pmol/l), während der 25-OH-Vitamin-D3-Wert mit 35,9 nmol/l niedrig ist. Wir vervollständigen den Befund mit einer Sammelurin-Untersuchung, die eine tubuläre Phosphatrückresorption (maximale tubuläre Phosphatrückresorption/glomeruläre Filtrationsrate [TmP/GFR]) von 0,53 (Norm: >0,85) und einen nicht messbaren Kalziumwert ergibt. Bikarbonat und alkalische Phosphatase sind unauffällig. Wir stellen daher einen sekundären Hyperparathyreoidismus bei einer Patientin mit Vitamin-D-Mangel und inadäquater Phosphaturie fest.

Vor diesem Hintergrund halten wir Rücksprache mit unseren Kolleginnen und Kollegen aus den Abteilungen für Endokrinologie und Nephrologie, die auf die Möglichkeit einer medikamentösen Ursache hinweisen. Neben der Behandlung mit Abführmitteln und Diuretika, die gelegentlich zu Elektrolyststörungen führen können, leidet die Patientin an chronischem Eisenmangel und hat drei Wochen vor der stationären Aufnahme eine Injektion mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®) erhalten. Eisencarboxymaltose wird zwar oftmals verwendet, ohne dass eine besondere Routineüberwachung der Laborwerte empfohlen wird, führt jedoch sehr häufig zu einer Hypophosphatämie, da die Expression des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23) bereits am ersten Tag nach der Exposition um das 3- bis 6-Fache ansteigen kann [1].

FGF23 ist ein Hormon mit phosphaturischer Wirkung, das hauptsächlich von Osteoblasten und Osteozyten als Reaktion auf einen Anstieg des Blutspiegels von Phosphat und Calcitriol gebildet wird. Seine Expression wird auch durch Entzündungen und Eisenmangel gesteigert [2]. FGF23 wirkt über zwei Mechanismen: Erstens reduziert es die Phosphatrückresorption im proximalen Nierentubulus durch Hemmung der Expression der Kcotransporter NaPi-IIa und NaPi-IIc in der apikalen Membran. Zweitens verringert es die Aktivität der 1 α -Hydroxylase (des Enzyms, das für die Hydroxylierung von 25-OH-Vitamin-D verantwortlich ist), wodurch die Produktion von Calcitriol sinkt. Dieser zweite Mechanismus führt zu einer verminderten Kalziumaufnahme

aus dem Darm und zu einer Hypokalzämie, die letztlich einen sekundären Hyperparathyreoidismus hervorruft. Das Parathormon gleicht zwar die Wirkung von FGF23 auf die 1 α -Hydroxylase aus, hat aber eine ähnliche Wirkung auf die Transporter im proximalen Tubulus, was die Phosphatausscheidung im Urin verstärkt [3].

Frage 3

Durch welche Untersuchung lässt sich die Verdachtsdiagnose am einfachsten bestätigen?

- a) Bestimmung des intakten FGF23 (iFGF23) im Plasma
- b) Bestimmung des gespaltenen FGF23 (cFGF23, C-terminales Fragment) im Plasma
- c) Bestimmung von Calcitriol (1,25-OH-Vitamin-D) im Plasma
- d) Bestimmung der 1 α -Hydroxylase-Aktivität
- e) Nierenbiopsie

Zur Bestätigung der Diagnose muss durch die Bestimmung des intakten FGF23 im Plasma nachgewiesen werden, dass FGF23 die Ursache der inadäquaten Phosphaturie ist. Dieser Test ist jedoch nicht routinemässig verfügbar. Die enzymatische Bestimmung von 1 α -Hydroxylase ist der Forschung vorbehalten. Daher ist die am besten geeignete Untersuchung die Bestimmung des Plasmaspiegels von Calcitriol, der in diesem Zusammenhang gewöhnlich erniedrigt ist. Die durch die Verabreichung von Eisencarboxymaltose induzierte, FGF23-vermittelte Hypophosphatämie ist also mit einer suggestiven Konstellation aus Hyperphosphaturie, erniedrigtem 1,25-OH-Vitamin-D-Wert, mässiger Hypokalzämie und erhöhtem Parathormon-Plasmaspiegel verbunden. Darüber hinaus besteht selbst bei gestörter Tubulusfunktion kein Verdacht auf eine intrinsische Nierenschädigung, die eine Biopsie rechtfertigt.

Der Calcitriol-Plasmaspiegel liegt im Normbereich unter 54 pmol/l (Norm: 48–168 pmol/l), und zwar ungeachtet der Verabreichung einer Dosis Calcitriol aufgrund des hohen diagnostischen Verdachts. Neben der Supplementierung von Elektrolyten kann die Gabe von aktiviertem Vitamin D die Wirkung von FGF23 ausgleichen und den Hyperparathyreoidismus korrigieren. Bereits am nächsten Tag stellen wir fest, dass die Symptome beinahe vollständig abklingen, sich der Kalziumspiegel normalisiert und der Serumphosphatwert verdoppelt, sodass die Patientin nach drei Tagen entlassen werden kann.

Frage 4

Welche Massnahme ist bei Personen, bei denen eine Eisensupplementierung zu Hypophosphatämie führte, am ehesten angezeigt?

- a) Knochendichtemessung im Falle von Knochenschmerzen

- b) Langfristige Supplementierung von Phosphat
- c) Behandlung mit Burosumab (Antikörper gegen FGF23)
- d) Vermeidung jeglicher Eisensupplementierung
- e) Parathyreoidektomie

Hyperparathyreoidismus führt zu einem erhöhten Knochenumsatz, der mit der Zeit eine Osteomalazie verursachen kann. Dieses Risiko ist bei wiederholter Eisengabe umso grösser und rechtfertigt eine Knochendichtemessung im Falle manifester Knochenschmerzen. Da die durch die Verabreichung von Eisencarboxymaltose induzierte Hypophosphatämie in den meisten Fällen zeitlich begrenzt ist (eine Persistenz nach sechs Monaten wurde in weniger als 5% der Fälle beobachtet [1]), ist die langfristige Phosphatsupplementierung nicht angezeigt. Sekundärer Hyperparathyreoidismus ist keine Indikation für eine Parathyreoidektomie. Zwar gibt es seit Kurzem mit Burosumab einen auf FGF23 abzielenden Wirkstoff, seine Anwendung ist allerdings auf die Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie beschränkt. Durch Gabe von Eisen in einer anderen Formulierung als Eisencarboxymaltose lässt sich das Risiko eines erneuten Auftretens der Hypophosphatämie verringern.

Wir kontaktieren den Hausarzt der Patientin, um die ambulante klinisch-labormedizinische Nachsorge zu gewährleisten und ihn auf das Risiko einer Osteomalazie im Zusammenhang mit der chronischen Exposition gegenüber Eiseninfusionen aufmerksam zu machen. Die Patientin wird schliesslich mit einer Calcitriol-Supplementierung nach Hause entlassen, die nach einer Woche aufgrund der Normalisierung der Laborwerte abgesetzt wird.

Frage 5

Bei welchen Symptomen sollte eine Hypophosphatämie nach Eisensupplementierung in Betracht gezogen werden?

- a) Müdigkeit, Asthénie
- b) Diffuse Knochen- und Muskelschmerzen
- c) Muskelschwäche
- d) Knochenfrakturen
- e) Alle vorgeschlagenen Antwortmöglichkeiten

Alle diese Antworten sind richtig. Die Symptome der Hypophosphatämie können vage sein und einige sind auch bei Eisenmangelanämie üblich, etwa Müdigkeit. Die verbreitete Verwendung von Eisencarboxymaltose, die unspezifischen Symptome der Hypophosphatämie sowie die im Vergleich zu anderen injizierbaren Eisenpräparaten hohe Häufigkeit der Fälle von induzierter Hypophosphatämie (die in bis zu 10% der Fälle schwer sein kann [4]) begründen die Bedeutung einer erhöhten klinischen Wachsamkeit der Grundversorgerinnen und

Was ist Ihre Diagnose?

Tabelle 2: In der Schweiz erhältliche parenterale Eisenpräparate [6]

Präparat	% der Fälle von Hypophosphatämie	Maximale Infusion pro Dosis	Verabreichungsdauer (Maximaldosis)	% der Überempfindlichkeitsreaktionen	Preis (1 g) CHF
Eisencarboxymaltose (Ferinject®)	50,8–74%	1 g	15 min	<1%	338,40
Eisen(III)-Isomaltosid (Monofer®)	<1%	20 mg Eisen/kg	≤1 g: 15 min >1 g: 30 min	<1%	324,80
Eisensaccharose (Venofer®)	<1%	500 mg	3h30	<1%	226,10

-versorger gegenüber dieser oftmals unterdiagnostizierten Nebenwirkung.

Die Autorinnen und Autoren eines aktuellen Fachliteratur-Reviews [1] raten, die klinische Verdachtsschwelle niedrig zu halten, ohne eine systematische Bestimmung zu empfehlen. Dies würde zu Diagnosen von begrenztem klinischem und therapeutischem Interesse führen, da die Hypophosphatämie in den meisten Fällen moderat bis leicht ist und nach einigen Wochen spontan abklingt. Sie empfehlen hingegen die Phosphatbestimmung bei Anhalten oder paradoxer Verschlechterung von Müdigkeit, Knochenschmerzen oder Muskelschwäche. Bei wiederholter Infusion von Eisencarboxymaltose ist laut dieser Publikation zu empfehlen, den Phosphatspiegel vor der nächsten Verabreichung zu messen und im Falle einer Hypophosphatämie die Gabe bis zur Korrektur der Hypophosphatämie zu verschieben sowie das parenterale Eisenpräparat zu wechseln. Zur Veranschaulichung: In einer aktuellen Metaanalyse, in der 77 Fälle von Eisencarboxymaltose-induzierter Hypophosphatämie erfasst wurden, hatte die Mehrheit (58%) der Behandelten mehrere Gaben mit einer durchschnittlichen kumulierten Eisendosis von 7 g erhalten und wies eine schwere Hypophosphatämie auf (der durchschnittliche Nadir betrug 0,36 mmol/l). Die durchschnittliche Dauer der Hypophosphatämie betrug 31 Wochen [5].

Frage 6

Welcher Faktor ist nicht mit einem erhöhten Risiko von Hypophosphatämie nach Eisensupplementierung verbunden?

- Chronische Supplementierung bei Eisenmangel
- Chronische Niereninsuffizienz
- Art des Präparats zur Eisensupplementierung
- Vitamin-D-Mangel
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Patientinnen und Patienten mit Blutverlust, die eine mehrfache parenterale Eisenzufuhr benötigen, haben ein höheres Risiko von Hypophosphatämie und deren Komplikationen im Zusammenhang mit der Überexpression von FGF23. Die Art des Präparats zur Eisensupplementierung ist ebenfalls von Bedeutung, wobei Eisencarboxymaltose besonders häufig mit Hypophosphatämie assoziiert ist, ohne dass der Mechanismus bisher geklärt wurde (Tab. 2) [5].

Vitamin-D-Mangel mit assoziiertem sekundärem Hyperparathyreoidismus wird ebenso als Risikofaktor für Hypophosphatämie diskutiert. Personen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind aufgrund der Malabsorption und der geringeren Verträglichkeit der peroralen Supplementierung ebenfalls gefährdet. Eine chronische Niereninsuffizienz ist dagegen ein Schutzfaktor, da sie die Phosphatausscheidung im Urin einschränkt.

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: e. Frage 3: c. Frage 4: a. Frage 5: e. Frage 6: b.

Korrespondenz

Nathanaël Favre
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1005 Lausanne
nathanael.favre[at]chuv.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone*. 2022;154:116202.
- David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int*. 2016;89(1):135–46.
- Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(1):7–19.
- Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, Imel EA, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;323(5):432–43.
- Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2256–73.

6 Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. *Mol Aspects Med*. 2020;75:100862.



Nathanaël Favre, dipl. Arzt
Service de médecine interne,
Hôpital Riviera Chablais, Rennaz



Jules Klay, dipl. Arzt
Centre universitaire de médecine
générale et santé publique, Lausanne