

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:63–68
<https://doi.org/10.1007/s41969-022-00163-2>
 Angenommen: 26. April 2022
 Online publiziert: 30. Mai 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Adalbert Raimann^{1,2} · Roland Kocijan^{2,3,4} · Gabriel T. Mindler^{2,5}

¹ Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Vienna Bone and Growth Center – Zentrum für Seltene Knochenerkrankungen, Störungen, der Mineralisation und seltene Wachstumsstörungen, Wien, Österreich

³ I. Medizinische Abteilung, Ludwig Boltzmann Institut für Osteologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

⁴ Fakultät für Medizin, Klinische Osteologie, Sigmund Freud Privat-Universität Wien, Wien, Österreich

⁵ Abteilung für Kinderorthopädie, Orthopädisches Spital Speising, Wien, Österreich

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)/Phosphatdiabetes – Eine lebenslange Erkrankung

Pathophysiologie

Phosphatdiabetes (X-linked hypophosphatemia, XLH) wird durch inaktivierende Mutationen in *PHEX* (Phosphatregulierendes Gen mit Homologie zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom) verursacht und stellt mit einer Prävalenz von 1:20.000 Neugeborenen die häufigste Form der hereditären hypophosphatämischen Rachitis dar [1, 2]. Die namensgebende Hypophosphatämie bei XLH wird durch erhöhte Spiegel des endokrinen Hauptregulators des Phosphathaushalts, Fibroblasten-like growth factor 23 (FGF23), verursacht.

FGF23 und sein Ko-Aktivator alpha-Klotho regulieren die Phosphataufnahme und Ausscheidung durch zwei weitgehend unabhängige Mechanismen (2): 1.) Im proximalen Nierentubulus hemmt FGF23 die Phosphatabsorption durch Reduktion von Natriumphosphat-Co-Transportern (NaPi2a und NaPi2c). 2.) Durch Verminderung der 25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase-Aktivität kommt es zu einer indirekten Verringerung der intestinalen Resorption und Unterdrückung der Bildung von aktivem Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin-D (1,25OHD) [3]. Somit ermöglicht die Regulation durch FGF23, auf hohe Phosphatzufuhr genauso wie

auf höheren Phosphatbedarf während Wachstumsperioden zu reagieren und die Resorption entsprechend zu steuern. Obwohl Osteozyten meist als Hauptquelle für endokrinen FGF23 genannt werden, konnte eine relevante Expression in mehreren Geweben nachgewiesen werden, deren Rolle bei Gesundheit und Krankheit jedoch bis dato weitgehend unklar ist [4].

Klinische Manifestation

Viele der Hauptsymptome bei Menschen mit XLH spiegeln die ausgeprägte, chronische Hypophosphatämie wider. Dabei kann es auch bei selbem Genotyp zu einer breiten Varianz an Symptomen und Symptomschwere kommen. Generell werden bei XLH skelettale und extraskelettale Symptome beobachtet. Durch die spezifischen Auswirkungen des Phosphatmangels auf den kindlichen und den adulten Knochen sind die skelettalen Symptome je nach Altersgruppe unterschiedlich:

Kindes- und Jugendalter

Bei gesunden Kindern ist eine durch Phosphat regulierte Apoptose von Knorpelzellen in den Wachstumsfugen für das Längenwachstum und die Knochenmineralisation essentiell. Die Wachstums-

fugen der langen Röhrenknochen weisen daher eine hohe Vulnerabilität hinsichtlich Phosphatmangelzuständen auf. Bei chronischer Hypophosphatämie wird diese Apoptose gehemmt, die dadurch entstehende Anhäufung von Knorpelzellen und Osteoid an den Metaphysen wird als Rachitis bezeichnet [5].

Ähnlich der nutritiven Rachitis durch Vitamin D oder Kalziummangel kommt es bei XLH zur pathologischen Verbreiterung der Wachstumsfuge und Hemmung der Mineralisation. Diese chronische Phosphatmangelrachitis hindert das Längenwachstum und eine physiologische Beinachsenentwicklung. Die Veränderung der Knochenmineralisation, also Osteomalazie, führt zu einer verminderten mechanischen Resistenz der langen Röhrenknochen. Dadurch sind Deformitäten der unteren Extremität mit dem Gehbeginn, also ab dem 12. Lebensmonat, häufig das erste Symptom bei Kindern mit XLH. Medikamentöse Therapien können dem Fortschreiten der Varus- oder Valgusdeformität der unteren Extremität oftmals Einhalt gebieten.

Rezente Daten weisen auch auf eine hohe Prävalenz von Torsionsdeformitäten, wie eine intern gerichtete Tibirotation, hin. Einwärtsgang und ein gestörtes Gangbild mit ausgeprägter Thoraxseitneigung sind typische Symptome, die

die Gangqualität und Lebensqualität der PatientInnen stark beeinträchtigen können [6–8].

Erwachsenenalter

XLH bei Erwachsenen ist mit einer Vielzahl an muskuloskelettalen Symptomen verbunden. Chronische Hypophosphatämie kann unter anderem durch eine verringerte ATP-Synthese und damit einer Reduktion der oxidativen Phosphorylierung zu Schwäche und Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur führen [9]. Klinisch werden meist Muskelschmerzen und -steifheit angegeben, die sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit XLH auftreten [10].

Muskelschwäche, als den Alltag stark beeinträchtigende Symptomatik, wurde bei Erwachsenen mit XLH sowohl als verminderte Sprungkraft (Sprung) als auch Greifkraft berichtet. Die häufig eingeschränkte Mobilität bei PatientInnen mit XLH ist zusätzlich mit Defiziten in der muskulären Maximal- und Schnellkraft verbunden [11, 12].

Knochen- oder Gelenkschmerzen sowie *Gelenksteifigkeit* werden von fast allen PatientInnen berichtet. Im Kindesalter aufgetretene Deformitäten können zu pathologischen Achsen der unteren Extremität und damit zu vorzeitig auftretenden Gelenkbeschwerden führen, die bis zur Notwendigkeit eines Gelenkersatzes im frühen Erwachsenenalter resultieren können [13]. Eine Assoziation von FGF23-Spiegeln und Arthrosen konnte bislang nur im Tiermodell verifiziert werden [14]. Das Auftreten von Wirbelsäulendeformitäten, wie zum Beispiel Spinalkanalstenosen, wurde bei PatientInnen mit XLH bereits im Alter von 18 Jahren beobachtet [15].

XLH-assoziierte Enthesiopathien sind Entzündung der Sehnenansätze mit begleitenden Verkalkungen. Der Pathomechanismus ist derzeit noch unklar. Dieses Phänomen tritt im Erwachsenenalter sehr häufig auf und kann mit einer hohen Schmerzbelastung und reduzierten Lebensqualität einhergehen. Enthesiopathien können durch Röntgen- oder Ultraschalluntersuchung detektiert werden [13]. Sie sind jedoch in ihrem Schweregrad nicht standardi-

siert quantifizierbar und können durch Deformitäten und Arthrose schwerer differenziert werden. Die konventionelle Therapie hat keinen positiven Effekt auf Enthesiopathien.

Sogenannte Pseudofrakturen (chronische, teils asymptomatische Entstehung von sklerosierten Fissuren/Frakturen) stellen ein spezifisches Symptom bei PatientInnen mit XLH dar, die im Erwachsenenalter eine therapeutische Herausforderung darstellen können. Pseudofrakturen entstehen typischerweise an den langen Röhrenknochen der unteren Extremität und können Jahre bestehen, ohne entsprechend abzuheilen. Da bei Inzidenzangaben meist traumatische Frakturen und Pseudofrakturen nicht unterschieden werden, ist von einer deutlichen Mehrheit an Pseudofrakturen auszugehen [16].

Extraskelletale Manifestationen

Zu den häufigen extraskelletalen Manifestationen gehören dentale Symptome (z. B. Parodontitis). Die Hypomineralisierung des Dentins ist mit einem häufigen Auftreten endodontischer Infektionen verbunden, die trotz optimaler Zahnpflege bereits im frühen Kindesalter auftreten können [17].

Durch eine Dysregulation der Schädelossifikation kann es zu einem Tiefstand der Kleinhirntonsillen kommen, in 18 % sogar zu einer Chiari-Malformation. Bei ausgeprägten Befunden wie dem Auftreten von Syringomyelie können neurochirurgische Eingriffe notwendig sein, die in Fallserien in 9 % der PatientInnen notwendig wurden [18]. Hörverlust wurde in Fallserien in 14 % der PatientInnen beobachtet, womit ein regelmäßiges Screening indiziert ist [19].

Muskelschmerzen und Muskelschwäche beeinträchtigen die Bewegungsfunktion zusätzlich und führen oft zu verminderter Mobilität mit damit verbundener Zunahme des Körpergewichts.

Trotz optimierter medikamentöser Therapie ist das Längenwachstum bei PatientInnen mit XLH oftmals deutlicher reduziert. Die Körpergröße wird zusätzlich durch Deformitäten der unteren Extremität beeinflusst, was bei einer beträchtlichen Anzahl von Patient-

Innen mit XLH zu subjektiv-belastendem Kleinwuchs im Erwachsenenalter führt. Aufgrund des relativ normalen Wachstums der Wirbelsäule ist ein Missverhältnis ein häufiges Merkmal.

Diagnostik

Die frühzeitige Diagnosestellung zur Optimierung der Behandlung von PatientInnen mit XLH ist essentiell. Zirka jeder fünfte Patient/jede fünfte Patientin weist eine de novo Mutation im PHEX Gen auf, kann also nicht aufgrund von bereits gestellter Diagnose eines Elternteils frühzeitig erkannt werden. Aus diesem Grunde ist die Awareness und rasche Befunderhebung eine zentrale Herausforderung bei pädiatrischen PatientInnen mit XLH. Hierzu bedarf es bei behandelnden KinderärztInnen, (Kinder)OrthopädInnen, ZahnärztInnen und InternistInnen um das Wissen typischer klinischer Zeichen wie therapierefraktäre Rachitiszeichen, endodontische Abszesse oder Beindeformitäten. Die enge Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen ist unerlässlich, um diagnostische Verzögerungen zu minimieren und die Behandlung so früh wie möglich einzuleiten.

Radiologie

Planare Aufnahmen von langen Röhrenknochen zeigen rachitische Läsionen mit typischer Konfiguration ähnlich dem Bild einer nutritiven Rachitis (Vitamin D/Kalziummangelrachitis). Entsprechend kann in der Radiologie der gebräuchliche Rickets Severity Score angewandt werden [20, 21]. Der rachitische Phänotyp von XLH wird häufig fälschlicherweise als ernährungsbedingte Rachitis, Skelettdysplasie oder Morbus Blount diagnostiziert. Während subtile Unterschiede auf Röntgenbildern bestehen, wie z. B. fehlende Knochentransparenz mit einem auffälligen kortikalen Kompartiment, sind XLH und ernährungsbedingte Rachitis auf Röntgenbildern oft schwer zu unterscheiden.

Biochemische Parameter

Zu den wichtigsten biochemischen Merkmalen bei PatientInnen mit XLH zählen ein verringertes Serumphosphat, erhöhte ALP-Werte bei, falls verfügbar, erhöhtem oder inadäquat normalem intaktem Serum-FGF23. Hierbei ist die Verwendung von alters- und geschlechts-spezifischen Referenzwerten absolut essentiell, da gerade Serumphosphat und ALP einen spezifischen Verlauf über die kindliche Entwicklung aufweisen. Da viele Laborinstitute nur – deutlich niedrigere – Erwachsenenreferenzwerte angeben, kann so eine Verzögerung der Diagnostik verursacht werden.

Laborbefunde können meist klar XLH von etwaigen Differentialdiagnosen abgrenzen: Die *Serumphosphat*werte bei XLH liegen üblicherweise deutlich unter der Norm bei weitgehend normalem Serumkalzium. Im Gegensatz zur nutritiven Rachitis, der häufigsten Differentialdiagnose im Kindes- und Jugendalter, sind die *ALP*-Werte bei XLH nur moderat erhöht trotz oft starken Rachitiszeichen in der Bildgebung. Darüber hinaus liegen die *PTH*-Spiegel bei der Diagnose von XLH üblicherweise im oberen Normalbereich, während sie bei nutritiver Rachitis typischerweise erhöht sind. Inadäquat erhöhte *FGF23*-Spiegel könnten weiter zur Diagnose beitragen, sind jedoch kostspielig und oft nicht ohne weiteres verfügbar. Hinsichtlich der Urinanalyse kann der renale Phosphatverlust durch Berechnung der tubulären maximalen Reabsorption von Phosphat (*TmP/GFR*) bestätigt werden und stellt eine leistungsfähige und wirtschaftliche diagnostische Maßnahme dar [22]. Schließlich bestätigt der Nachweis von pathogenen *PHEX*-Mutationen die Diagnose von XLH, wobei Mosaizismus und intronische Mutationen die Diagnostik erschweren können [23].

Im Erwachsenenalter sollte die Diagnose XLH im Falle typischer klinischer oder radiologischer Symptome (Kleinwuchs, subjektive muskuloskeletale Einschränkungen, Beindeformitäten, Enthesopathien, Pseudofrakturen, frühzeitige Arthrose) sowie niedriger Serumphosphatspiegel bzw. Phosphaturie in Betracht gezogen werden [2].

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:63–68 <https://doi.org/10.1007/s41969-022-00163-2>
© Der/die Autor(en) 2022

A. Raimann · R. Kocijan · G. T. Mindler

X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)/Phosphatdiabetes – Eine lebenslange Erkrankung

Zusammenfassung

Die X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemic rickets, XLH, OMIM # 307800) ist eine seltene Erkrankung des Knochenstoffwechsels, die mit einem ausgeprägten Phosphatverlust und oftmals schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Durch einen bislang noch ungeklärten Pathomechanismus kommt es durch Mutationen in der Endopeptidase *PHEX* zu einer vermehrten Produktion von Fibroblast Growth Factor 23 (*FGF23*). Dieser Hauptregulator des Phosphathaushalts verursacht eine pathologisch erhöhte renale Phosphatausscheidung sowie eine Verminderung der Vitamin-D-Aktivierung. Im Kindes- und Jugendalter zählen Rachitis, Wachstumsstörungen sowie mitunter schwere Beindeformitäten zu den Leitsymptomen. Im Erwachsenenalter kommen neben Beinfehlstellungen frühzeitige Gelenksabnutzungen, Weichteilkalzifikationen, Sehnenansatzentzündungen (Enthesitis) sowie Mineralisationsstörungen des Knochens („Pseudofrakturen“), welche

die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können, hinzu. Durch das breite Spektrum der Symptome, die bis zu neurochirurgischen Komplikationen wie Syringomyelie und Chiari-Malformationen führen, ist die frühe Diagnose und Anbindung in einem multidisziplinären Setting für die Betreuung der PatientInnen essenziell.

Die orale Gabe von Phosphatsalzen und aktiven Vitamin-D-Derivaten stellte bis vor Kurzem die wichtigste pharmakologische Behandlungsoption dar, die vor allem bei frühem Beginn zu einer Abschwächung der Symptomatik führen konnte. Seit der Zulassung von Burosumab, einem Antikörper gegen *FGF23*, steht für die Behandlung von Kindern und adulten PatientInnen mit XLH eine in den Pathomechanismus eingreifende, therapeutische Option zur Verfügung.

Schlüsselwörter

XLH · Phosphatdiabetes · Rachitis · Burosumab · Management

X-linked hypophosphatemia (XLH)—a lifelong condition

Abstract

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH, OMIM # 307800) is a rare disease of bone metabolism associated with marked phosphate loss and often severe impairment of quality of life. By an as yet unexplained pathomechanism, inhibiting mutations in the endopeptidase *PHEX* result in increased production of fibroblast growth factor 23 (*FGF23*). This master regulator of phosphate balance causes pathologically increased renal phosphate excretion and impaired vitamin D activation. Rickets, growth disorders, and lower limb deformities are among the leading symptoms during childhood and

adolescence. In adulthood, symptoms include osteoarthritis, soft tissue calcifications, enthesitis, and bone mineralization disorders (“pseudofractures”), often causing a profound burden of disease. Due to the wide spectrum of symptoms, including neurosurgical complications such as syringomyelia and Chiari malformations, early diagnosis and multidisciplinary management in expert centers is essential for patient care.

Keywords

XLH · Hypophosphatemia · Rickets · Burosumab · Management

Typischerweise kommt es weiter zu einem Anstieg der ALP sowie des intakten *FGF23*. Die *FGF23*-Spiegel können wie auch im Kindesalter jedoch auch adäquat normal sein, und hohe *FGF23*-Spiegel können auch bei anderen Krankheiten gefunden werden [24].

Medizinische Behandlung

Die medikamentöse Therapie bei XLH sollte frühestmöglich nach Diagnose, im besten Fall in den ersten Lebenswochen begonnen werden, um ein optimiertes Outcome zu erzielen [25]. Grundsätzlich werden zwei Formen pharmakologischer Therapie unterschieden, die konventio-

nelle Therapie und die Antikörpertherapie.

Konventionelle Therapie

Die konventionelle Behandlung besteht aus oralen Gaben von Phosphatsalzen, kombiniert mit aktiven Vitamin-D-Derivaten wie Calcitriol oder Alfacalcidol. Durch die erhöhte Zufuhr von Phosphat kommt es zu einer Verbesserung der Knochenmineralisierung sowie zu einer Reduktion der Schmerz- sowie der Zahnsymptomatik [26]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sind gerade in der Phase des Längenwachstums 3–6 tägliche Gaben notwendig. Entsprechend ist die Therapieadhärenz und Compliance gerade während des pubertären Wachstumsschub oftmals einer Herausforderung für PatientInnen, Familien und das behandelnde Team [1].

Die geringe therapeutische Breite erfordert bei der Einstellung auf konventionelle Therapie engmaschige Kontrollen und Monitoring: Auf Grund des Pathomechanismus bei XLH mit pathologisch hohen FGF23-Spiegeln wird durch die gesteigerte Phosphatzufuhr die FGF23-Synthese zusätzlich erhöht. Während eine Unterdosierung der Medikation zu unzureichender Wirkung auf die Skelettm mineralisation führt, sind höhere Dosen mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinose assoziiert.

Antikörpertherapie

Seit der Registrierung durch EMA und FDA stellt der monoklonale Antikörper Burosumab eine neue therapeutische Option dar. Burosumab bindet direkt an FGF23, wirkt direkt auf den Hauptpathomechanismus von XLH und kann die Phosphatausscheidung normalisieren. Eine aktuelle Phase-III-Studie konnte die Überlegenheit der Antikörperbehandlung gegenüber der konventionellen Therapie hinsichtlich der radiologischen Verbesserung als Hauptstudienendpunkt belegen [27]. Obwohl die Patienteneinschlusskriterien dieser Studie die Schlussfolgerung zur Überlegenheit bei leicht bis mittelschwer betroffenen Personen einschränken, erweitert Burosumab

den therapeutischen Horizont, insbesondere für schwer betroffene Kinder und PatientInnen mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Behandlung. Langzeitstudien sind erforderlich, um die Auswirkungen dieser neuen Therapie auf klinisch höchstrelevante Symptome wie Deformitäten sowie die Anzahl der erforderlichen Operationen zu beurteilen.

Während sich aktuelle Behandlungsstudien auf die Verbesserung rachitischer Veränderungen konzentrieren, um das Fortschreiten von Deformitäten zu verhindern und das Wachstum zu optimieren, beeinträchtigen eine Vielzahl von Symptomen mit weniger definierten Metriken die Lebensqualität der PatientInnen.

Die medizinische Behandlung von Erwachsenen XLH-PatientInnen ist der von Kindern mit XLH sehr ähnlich, jedoch wird eine konventionelle Behandlung bei Erwachsenen nur bei symptomatischen PatientInnen empfohlen. Obwohl bei asymptomatischen adulten PatientInnen eine Behandlung nicht sinnvoll zu sein scheint, wird auch bei geplanten orthopädischen oder zahnärztlichen Eingriffen oder Hinweisen auf eine Osteomalazie nach aktuellen Empfehlungen die Evaluation einer Behandlung empfohlen [2].

Obwohl eine positive Wirkung der konventionellen Therapie auf Schmerzen, Osteomalazie und Mundgesundheit vermutet wird, verhindern Phosphat und aktive Vitamin-D-Substitution das Auftreten von Enthesopathien nicht [28]. Antiresorptive Arzneimittel einschließlich Bisphosphonate und Denosumab müssen vermieden werden.

In Europa ist Burosumab seit kurzem auch nach Schluss der Wachstumsfugen zugelassen. Die Anti-FGF23-Antikörpertherapie zeigte auch bei Erwachsenen eine Normalisierung der Phosphat Spiegel und eine Verbesserung der Frakturheilung [29]. Die Behandlung mit Burosumab konnte über einen Zeitraum von 96 Wochen kontinuierlich Schmerzen, Gelenksteifigkeit und körperliche Funktion verbessern [30].

Orthopädisches Management

Die orthopädische Betreuung von PatientInnen mit XLH sollte im gesamten Wachstumsalter durch spezialisierte KinderorthopädInnen und im adulten Alter durch OrthopädInnen mit Erfahrung in der komplexen Beinachsenkorrektur sowie Endoprothetik erfolgen. Jede orthopädische Intervention sollte mit den behandelnden EndokrinologInnen (pädiatrisch/adult) koordiniert werden. Generell, sollte eine metabolische Optimierung vor Operationen durch interdisziplinäre präoperative Planung angestrebt werden.

Regelmäßige klinische und radiologische Kontrolluntersuchungen in Koordination mit der internistischen Betreuung ist ein essentielles Standbein der Betreuung von PatientInnen mit XLH. Insbesondere während der Wachstumsphase sind das Monitoring bezüglich Deformitäten und die frühzeitige Diagnose von großer Bedeutung. Im Erwachsenenalter ist unter anderem auf radiologische Anzeichen von Enthesopathien und Pseudofrakturen zu achten.

Die Verwendung von langen Beinschienen zur potenziellen Steuerung des Wachstums bei Kindern mit XLH ist wissenschaftlich nicht belegt und wird nicht mehr empfohlen [2].

Operative Wachstumslenkungen durch Hemiepiphysiodesen stellen insbesondere für die Varus- und Valguskorrektur des Knies eine wirksame und minimal-invasive Behandlungsoption dar. Durch das verringerte Wachstumspotenzial sowie das höhere Risiko eines Deformitätenrezidivs bei XLH ist ein spezifisches Vorgehen und Planung im interdisziplinären Team für eine Optimierung des Outcomes notwendig.

Die Korrektur von Maltorsionen in jedem Alter sowie von Deformitäten nach dem Ende des Längenwachstums kann mit minimal-invasiven Methoden erzielt werden, daher müssen dafür, falls klinisch indiziert, Osteotomien und Osteosyntheseverfahren eingesetzt werden. Der Einsatz von externen Fixatoren ermöglicht eine mehrstufige und mehrdimensionale Korrektur der Beinachsen und kann gerade bei komplexen Defor-

mitäten bei XLH als Behandlungsoption erwogen werden.

Eine auf die individuellen Bedingungen angepasste Korrektur der Beindefor- mitäten kann nicht nur die von den PatientInnen berichtete Krankheitslast reduzieren. Eine normalisierte Bein- achse ist auch entscheidend für eine erfolgreiche Gelenkersatzoperation bei Erwachsenen mit Arthrose des Sprung-, Knie- oder Hüftgelenks. Gerade bei XLH kann die Komplikationsrate bei Endo- prothesen auf Grund von residuellen Beinachsenfehlstellungen erhöht sein. In schweren Fällen sollte die Korrektur der Knochendeformität vor dem Gelenkersatz durchgeführt werden [31].

Fazit für die Praxis

XLH ist eine Knochenstoffwechselerkrankung, die nicht mit Abschluss des Längenwachstums endet, sondern lebenslang zu schweren Symptomen führen kann. Aufgrund der Vielzahl an skelettalen und extraskelettalen Symptomen ist die Behandlung in multidisziplinären Teams und spezialisierten Zentren essentiell, um den Erhalt der Lebensqualität und Reduktion der Krankheitsbelastung optimal zu gewährleisten. Während neue Therapieoptionen wie die Antikörpertherapie neue Horizonte zur Verbesserung der Rachitis und der Osteomalazie öffnen, sind klinisch Studien für die Behandlung von Symptomen wie Kleinwuchs, Beindefor- mitäten, Enthesiopathien und Zahnabszessen dringend erforderlich.

Korrespondenzadresse

Dr.med.univ. Adalbert Raimann

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
adalbert.raimann@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Raimann und R. Kocijan sind als Berater/Vortragende für Kyowa Kirin tätig. G. Mindler ist als Berater/Vortragender für Kyowa Kirin tätig und hat bei Biomarin eine Beratungstätigkeit.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur JSM, Insogna KL (2011) A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 26(7):1381–1388
2. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D et al (2019) Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 15(7):435–455
3. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al (2004) FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19(3):429–435
4. Raimann A, Ertl DA, Helmreich M, Sagmeister S, Egerbacher M, Haeusler G (2013) Fibroblast growth factor 23 and Klotho are present in the growth plate. *Connect Tissue Res* 54(2):108–117
5. Tiosano D, Hochberg Z (2009) Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 27(4):392–401
6. Steele A, Gonzalez R, Garbalosa JC, Steigbigel K, Grgurich T, Parisi EJ et al (2020) Osteoarthritis, osteophytes and enthesophytes affect biomechanical function in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1:e1798–e1814
7. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Haeusler G, Ganger R, Raimann A (2020) Disease-specific gait

deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Gait Posture* 81:78–84

8. Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Kocijan R, Ganger R, Radler C et al (2021) Lower limb deformity and gait deviations among adolescents and adults with X-linked hypophosphatemia. *Front Endocrinol* 12:754084
9. Pesta DH, Tsirigotis DN, Befroy DE, Caballero D, Jurczak MJ, Rahimi Y et al (2016) Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB J* 30(10):3378–3387
10. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA et al (2019) The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *J Endocr Soc* 3(7):1321–1334
11. Veilleux L-N, Cheung M, Ben Amor M, Rauch F (2012) Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 97(8):E1492–E1498
12. Orlando G, Bubbear J, Clarke S, Keen R, Roy M, Anilkumar A et al (2022) Physical function and physical activity in adults with X-linked hypophosphatemia. *Osteoporos Int*. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06318-w>
13. Imel EA (2020) Enthesopathy, osteoarthritis, and mobility in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 105(7):e2649–51
14. Meo Burt P, Xiao L, Hurley MM (2018) FGF23 regulates Wnt/ β -Catenin signaling-mediated osteoarthritis in mice overexpressing high-molecular-weight FGF2. *Endocrinology* 159(6):2386–2396
15. Javaid MK, Ward L, Pinedo-Villanueva R, Rylands AJ, Williams A, Insogna K et al (2022) Musculoskeletal features in adults with X-linked hypophosphatemia: an analysis of clinical trial and survey data. *J Clin Endocrinol Metab* 107(3):e1249–e1262
16. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M et al (2019) Continued beneficial effects of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: results from a 24-week treatment continuation period after a 24-week double-blind placebo-controlled period. *Calcif Tissue Int* 105(3):271–284
17. Lee B-N, Jung H-Y, Chang H-S, Hwang Y-C, Oh W-M (2017) Dental management of patients with X-linked hypophosphatemia. *Restor Dent Endod* 42(2):146–151
18. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, Bacchetta J, Di-allo MT, Adamsbaum C et al (2019) High incidence of cranial synostosis and chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *J Bone Miner Res* 34(3):490–496
19. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A et al (2018) Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 41(5):865–876
20. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC (2000) Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 46(3):132–139
21. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M et al (2019) Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 122:76–81
22. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF (1988) Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol* 2(2):183–189
23. Lin Y, Xu J, Li X, Sheng H, Su L, Wu M et al (2020) Novel variants and uncommon cases among southern Chinese children with X-linked hypophosphatemia. *J Endocrinol Invest* 43(11):1577–1590

-
24. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G et al (2019) FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):58
 25. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E (2003) Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 88(8):3591–3597
 26. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues J-J, Godeau G, Garabédian M (2003) Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr* 142(3):324–331
 27. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al (2019) Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393(10189):2416–2427
 28. Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R et al (2015) Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. *J Clin Endocrinol Metab* 100(10):3625–3632
 29. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppel MD, Portale AA et al (2018) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked Hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 33(8):1383–1393
 30. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M et al (2021) Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open* 7(3):e1714
 31. Mills ES, Iorio L, Feinn RS, Duignan KM, Maccica CM (2019) Joint replacement in X-linked hypophosphatemia. *J Orthop* 16(1):55–60

Weiterführende Literatur

32. Mindler GT, Stauffer A, Kranzl A, Penzkofer S, Ganger R, Radler C et al (2022) Persistent lower limb deformities despite amelioration of rickets in X-linked hypophosphatemia (XLH)—a prospective observational study. *Front Endocrinol*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.866170>
33. Raimann A, Mindler GT, Kocijan R, Bekes K, Zwerina J, Haeusler G, Ganger R (2020) Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr* 170(5-6):116–123. <https://doi.org/10.1007/s10354-019-00732-2>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

