



Ralf Oheim¹ · Olaf Hiort²

¹ Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hereditäre hypophosphatämische Rachitis

Neue Aspekte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Einleitung

Kalzium und Phosphat spielen eine entscheidende Rolle bei diversen biologischen Abläufen. So ist Phosphat wesentlicher Bestandteil der Nukleinsäuresynthese, des Energiemetabolismus sowie intrazellulärer Signalkaskaden, während Kalzium zum Beispiel für die Muskelfunktion, die Blutgerinnungskaskade und die neuronale Signalgebung wichtig ist. Ein Großteil des Kalziums und Phosphats wird in Form von Hydroxylapatit im Knochen gespeichert. Der Knochen ist ein dynamisches Organ, in dem sowohl im Kindesalter als auch beim Erwachsenen kontinuierliche Umbauprozesse (sog. Modeling und Remodeling) durch knochenaufbauende Osteoblasten und knochenresorbierende Osteoklasten stattfinden. Den Osteozyten, als dritte knochenspezifische Zellart, kommt eine zentrale Rolle in der Steuerung dieser kontinuierlichen Umbauprozesse zu. Die Aufnahme und Ausscheidung von Kalzium und Phosphat über Darm und Niere sowie die Einlagerung in und Resorption aus dem Knochen unterliegt einer sehr differenzierten Regulation durch diverse endokrine Faktoren. Zu nennen sind hier vor allem das Parathormon, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 und FGF23.

Seit Langem ist bekannt, dass die vermehrte Ausscheidung von Phosphat über die Niere und der damit einhergehende Verlust an mineralisierter Knochensub-

stanz zu einer besonderen Form der Rachitis im Kindesalter sowie zur Osteomalazie im Erwachsenenalter führen können. Die früher auch als Vitamin-D-resistente Rachitis bezeichneten hypophosphatämischen Rachitiden (HR) konnten in den letzten Jahren unter anderem durch die Entdeckung des Schlüsselhormons Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (FGF23) in ihrer Pathogenese und in ihrem Verlauf besser verstanden werden [1, 2]. Entsprechend werden die phosphatabhängigen Rachitisformen heutzutage neben der genetischen Ursache danach differenziert, ob der renale Phosphatverlust FGF23-vermittelt/-abhängig ist (► Tab. 1 und 2). Die häufigste HR wird X-chromosomal-dominant vererbt („X-linked“) und durch Mutationen im phosphatregulierenden Gen mit Homologie zu Endopeptidasen (*PHEX*) verursacht. Insbesondere diese XLHR erfährt momentan eine hohe Aufmerksamkeit, da seit Kurzem mit dem FGF23-Antikörper Burosumab (Crysvita®) erstmals ein spezifisches Medikament für die Therapie dieser angeborenen, chronisch-progressiv verlaufenden Erkrankung zur Verfügung steht [3].

Pathophysiologie/Genetik

PHEX besteht auf 749 Aminosäuren und weist drei wesentliche Domänen auf: eine kurze N-terminale intrazelluläre Domäne, ein kurzes transmembranöses Peptid und eine große C-terminale

extrazelluläre Domäne mit konservierten Cysteinen und spezifischen Motiven von Zink-Metalloproteasen. Bislang sind mehr als 300 verschiedene Mutationen in *PHEX* berichtet worden, die in einer internationalen Datenbank gesammelt werden (www.phexdb.mcgill.ca/). Die Mutationen können alle Bereiche von *PHEX* betreffen, jedoch findet sich eine Häufung im C-terminalen Ende. Bislang sind in vielen der familiären Fälle, aber nur in einem Teil der sporadisch auftretenden Fälle, Mutationen in *PHEX* nachgewiesen worden. Vermutlich liegen einem Teil dieser sporadischen Fälle andere Formen der HR zugrunde. Die XLHR ist mit einer Erhöhung des FGF23 vergesellschaftet, die mit den klinischen Symptomen assoziiert ist [4]. FGF23 ist ein Proteinhormon, das überwiegend von Osteozyten produziert und sezerniert wird. Dabei ist die Hormonproduktion physiologischerweise die Antwort auf steigende Phosphat- und 1,25-Dihydroxyvitamin-D3-Spiegel. FGF23 führt dann einerseits zu einer Hemmung der Phosphatrückresorption im proximalen Nierentubulus durch eine Hemmung der NaPi-Transporterexpression sowie andererseits zu einer Reduktion der 1,25-Dihydroxyvitamin-D3-Spiegel durch Hemmung der 1 α -Hydroxylase und Aktivierung der 24-Hydroxylase. Unphysiologisch hohe FGF23-Spiegel, die von diesem Regelkreis losgelöst vorliegen, führen daher bei den Betroffenen zu einer Hypophos-

Schwerpunktthema: Seltene Knochenerkrankungen

Tab. 1 Formen der hypophosphatämischen Rachitis (HR).

Name	Abkürzung	Gen	FGF23	Serum-P	Serum-Ca	Urin-P	Urin-Ca	25OHD3	1,25OHD3	PTH	AP
X-chromosomal gebundene HR	XLHR/XLH	<i>PHEX</i>	↑	↓	–	↑	↓	–	↓*	–	↑
Autosomal-dominante HR	ADHR	<i>FGF23</i>	↑	↓	–	↑	↓	–	↓*	–	↑
Autosomal-rezessive HR Typ 1	ARHR1	<i>DMP1</i>	↑	↓	–	↑	↓	–	↓*	–	↑
Autosomal-rezessive HR Typ 2	ARHR2	<i>ENPP1</i>	↑	↓	–	↑	↓	–	↓*	–	↑
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie	HHRH	<i>SLC34A3</i>	↓	↓	–	↑	↑	–	↑	↓	↑
Vitamin-D-Mangel-Rachitis („nutritional rickets“)	NR	–	–	↓	–	–	↓	↓↓	–	↑↑	↑↑↑

P Phosphat, Ca Kalzium

– in der Regel normwertig, ↑ erhöht, ↓ erniedrigt, ↓* inadäquat niedrig-normal

Tab. 2 Differentialdiagnosen mit OMIM.

Erkrankung	Gen	OMIM
FGF23-abhängig		
X-chromosomal gebundene HR	<i>PHEX</i>	307800
Autosomal-dominante HR	<i>FGF23</i>	193100
Autosomal-rezessive HR Typ 1	<i>DMP1</i>	241520
Autosomal-rezessive HR Typ 2	<i>ENPP1</i>	613312
McCune-Albright-Syndrom	<i>GNAS1</i>	174800
Tumorinduzierte Osteomalazie	Erworben	–
FGF23-unabhängig		
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie	<i>SLC34A3</i>	241530
X-gebundene rezessive HR	<i>CLCN5</i>	300554
Fanconi-Syndrom (angeboren)	<i>SLC34A1</i> u.a.	613388 u.a.
Fanconi-Syndrom (Tubulopathie)	Erworben	–

phäämie und zu inadäquat niedrigen 1,25-Dihydroxyvitamin-D3-Spiegeln [1, 5].

Die autosomal-dominante Form der HR (ADHR) wird durch Mutationen im *FGF23*-Gen selbst verursacht. Hierbei wird die spezifische Inaktivierungsstelle für eine Proprotein-Convertase mit einem RXXR-Motiv zwischen Position 176–179 verändert, sodass der Abbau von FGF23 gestört ist. Betroffene Patienten und Patientinnen können klinisch den XLHR-Patienten und -Patientinnen entsprechen, jedoch sind auch spontane Ausheilungen dieser Rachitisform mit der Pubertät berichtet worden [6].

Mehrere Formen der autosomal-rezessiven HR (ARHR) sind beschrieben worden. Die ARHR Typ 1 wird durch Mutationen im Dentinmatrixprotein 1 (*DMP1*) verursacht, während dem ARHR Typ 2 Mutationen im Gen der Ektonukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (*ENPP1*) zugrunde

liegen. Gerade die Veränderungen im *ENPP1* sind noch nicht gut verstanden, weil Veränderungen im gleichen Gen auch mit einem gravierenden Krankheitsbild, der „generalized arterial calcification of infancy“ (GACI = generalisierte Verkalkung der Arterien im Kleinkindalter) assoziiert sind [7]. Sowohl die ARHR1 als auch ARHR2 gehen mit einer Erhöhung des FGF23 einher. Bei der autosomal-rezessiv vererbten HR mit Hyperkalziurie hingegen findet sich kein Zusammenhang mit FGF23, da hier der Natrium-Phosphat-Kotransporter Na-Pi-2c in der Nierentubuluszelle selbst betroffen ist. Inaktivierende Mutationen im *SLC34A3*-Gen führen dabei zu einer gestörten tubulären Phosphatrückresorption, bei gleichzeitig ungestörter Synthese des 1,25-Dihydroxyvitamin D3, sodass Kalzium vermehrt resorbiert und dann renal wieder ausgeschieden wird. Dadurch wird neben der Hyperphospha-

turie auch eine Hyperkalziurie induziert, manchmal sogar eine Hyperkalzämie [8].

Klinisches Bild der XLHR

Eine Rachitis beschreibt eine gestörte Mineralisation und Desorganisation der Wachstumsfugen, die gekennzeichnet ist durch eine Hemmung der Apoptose von hypertrofischen Chondrozyten. Die Rachitis kann entsprechend nur im wachsenden Skelett des Kindes auftreten. Die Osteomalazie dagegen beschreibt die gestörte Mineralisation von Spongiosa und Kompakta, die auch beim Erwachsenen nach dem Schluss der Wachstumsfugen auftreten kann. Während bei der kalzipenischen Rachitis (KR) meist ein alimentärer Vitamin-D-Mangel ursächlich vorliegt („nutritional rickets“; NR), besteht bei der hypophosphatämischen Rachitis eine Verminderung der Phosphatrückresorption im proximalen Nierentubulus [1–4].

Klinisch zeigen die Kinder oftmals eine Kraniotabes, Genua vara oder valga und auch aufgetriebene Gelenke an Händen und Füßen oder an den Knorpel-/Knochengrenzen der Rippen (rachitischer Rosenkranz). Nur bei der KR werden Myopathie und Tetanie sowie bei ausgeprägter Hypokalzämie auch Krampfanfälle beobachtet. Radiologisch sind die typisch rachitischen Veränderungen der Metaphysen der langen und kurzen Röhrenknochen mit Aufreibung und Becherung der Wachstumsfugen sowie die verminderte Mineralisation nachweisbar (siehe □ Abb. 1). Da sich die Verformungen der unteren Extremität erst mit der Belastung – dem Laufbeginn – einstellen und häufig als erstes

medgen 2019 · 31:357–363 <https://doi.org/10.1007/s11825-019-00280-5>
© Der/die Autor(en) 2020

R. Oheim · O. Hiort

Hereditäre hypophosphatämische Rachitis. Neue Aspekte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Die hereditären hypophosphatämischen Rachitiden (HR) sind eine genetisch und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, bedingt durch einen renal-tubulären Phosphatverlust und gekennzeichnet durch die Folgen des Verlustes an mineralisierter Knochensubstanz. Die klinischen Ausprägungen sind variabel. In der Kindheit dominieren Kleinwuchs und Beinfehlstellung durch die Verformungen der unteren Extremitäten infolge von Rachitis und Osteomalazie. Im Erwachsenenalter kommen oftmals Insuffizienzfrakturen, Bewegungseinschränkungen, Arthrosen und extraskelettale Verkalkungen hinzu. Die häufigste Form ist die X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis, die durch Mutationen im *PHEX*-Gen verursacht wird. *PHEX* kodiert für das „phosphatregulierende Gen mit Homologie

zu Endopeptidasen“, das in die Regulation des Fibroblastenwachstumsfaktors FGF23 involviert ist. Eine durch *PHEX* oder andere Genmutationen bedingte Erhöhung von FGF23 führt zu einer forcierten Phosphatausscheidung über die Niere und einem konsekutiven Phosphatverlust. Die selteneren Formen der HR, die autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv vererbt werden können, werden heutzutage danach unterschieden, ob sie eine FGF23-Erhöhung hervorrufen oder FGF23-unabhängig einen Phosphatverlust induzieren. Dies ist von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung. Während die Therapie der HR bislang durch mehrfach tägliche Phosphatgaben und aktive Vitamin-D-Metabolite erfolgte, so steht seit Kurzem mit Burosumab ein anti-FGF23 Antikörper

zur Verfügung. Dieser ist allerdings zurzeit in Europa nur für die XLHR im Kindes- und Jugendalter zugelassen. Mit dieser Therapie lässt sich laborchemisch eine Normalisierung des renalen Phosphatverlusts und damit eine deutliche Verbesserung der Rachitis und Osteomalazie erreichen. Kurz- und mittelfristig ist dadurch eine deutliche klinische Verbesserung zu beobachten. Langzeitergebnisse und umfassende Daten zur Anwendung bei erwachsenen XLH-Patient*innen stehen hingegen noch aus.

Schlüsselwörter

Hypophosphatämische Rachitis · X-chromosomal · Autosomal-dominant/-recessiv · FGF23 · Renal-tubulärer Phosphatverlust · Burosumab

Hereditary hypophosphatemic rickets. New aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment

Abstract

Hereditary hypophosphatemic rickets (HR) is a genetically and clinically heterogeneous group of conditions caused by renal phosphate wasting and characterized by the consequences of the loss of mineralized bone. The clinical features are variable. In childhood, short stature and leg malalignment due to deformity of the lower extremities are the leading clinical symptoms of rickets and osteomalacia. In adulthood, pseudofractures, mobility problems, and arthrosis, as well as extra-skeletal mineral depositions, also occur. The most common form is X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) caused by mutations in the *PHEX* gene, located on the X-chromosome. *PHEX* encodes for the “phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase,” which is involved in the

regulation of fibroblast growth factor FGF23. An increase in fibroblast growth factor 23 (FGF23) induced by mutations in *PHEX* or other genes of rare forms of HR lead to forced phosphate reabsorption via the kidneys and thereby to renal phosphate wasting. The rarer forms of HR, which are inherited via either an autosomal-dominant (ADHR) or an autosomal-recessive (ARHR), or even a X-chromosomal recessive pattern, are nowadays divided on the basis of whether they elicit an increase in FGF23 or induce phosphate wasting independently of FGF23. This is of diagnostic and therapeutic significance. Although treatment for HR has so far been carried out in the form of several daily doses of phosphate and vitamin D metabolites that are possibly still active, an anti-FGF23 antibody,

burosumab, has recently become available. Today, burosumab (Crysvita®) has been approved in Europe only for the treatment of children and adolescents with XLHR. With this treatment, normalization of renal phosphate wasting and subsequent improvement of rickets and osteomalacia can be achieved. In the short and middle term, a clear clinical improvement has been observed. Long-term results, including data on application in adult XLH patients, are still lacking.

Keywords

Hypophosphatemic rickets · X-chromosomal · Autosomal dominant/recessive · FGF23 · Renal phosphate wasting · Burosumab

Symptom wahrgenommen werden, wird die Diagnose häufig erst im 2.–3. Lebensjahr gestellt. Darüber hinaus finden sich bei den Kindern mit HR häufig ein Skaphocephalus sowie rekurrende Zahnhalsabzesse ohne Nachweis einer bakteriellen Infektion [1, 3, 4].

Laborchemisch unterscheidet sich die KR von der HR durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypokalzämie und eine konsekutive Erhöhung

des Parathormons, während bei beiden Formen die Erhöhung der (knochenspezifischen) alkalischen Phosphatase sowie eine mehr oder minder ausgeprägte Hypophosphatämie auftreten (► Tab. 1). Diese wird bei der KR sekundär durch die phosphaturische Komponente des Parathormons ausgelöst, während sie bei der HR, durch den renalen Phosphatverlust bedingt, primäres Symptom der Grunderkrankung ist [1].

Das Bild der HR kann sehr variabel sein. Manchmal liegen ausgeprägte Beinfehlstellungen vor, die eine erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit bedingen. Bei der XLHR steht zudem ein Kleinwuchs im Fokus, der im Kleinkindalter auffällt und im Verlauf zunimmt [1–4].



Abb. 1 ▲ Röntgenbild eines kindlichen Kniegelenkes a.-p. mit ausgeprägter Rachitis bei XLHR. Deutlich zu erkennen sind die aufgetriebenen Metaphysen sowie die deutliche Transparenzminderung der abgebildeten Skelettanteile als Zeichen der Demineralisation.

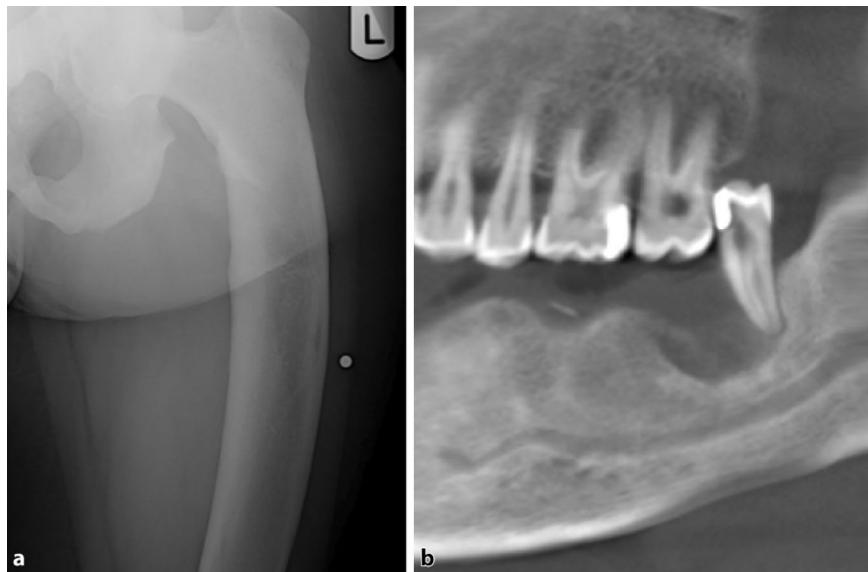


Abb. 2 ▲ Röntgenaufnahmen einer erwachsenen XLH-Patientin. Typisch varische Deformierung des Femurs (a) und zahnwurzelassoziierte Lyse im Unterkiefer (b).

Erwachsenenalter

Obwohl die durch den kontinuierlichen Phosphatverlust entstehende Mineralisationsstörung ein systemisches Phänomen ist und grundsätzlich alle Knochen betrifft, sind die lasttragenden unteren Extremitäten im Kindes- und Erwachsenenalter von Verformungen und belastungsabhängigen Schmerzen besonders betroffen. Viele Symptome finden sich im Kindes- und Erwachsenenalter, wie zum Beispiel der dysproportionale Kleinwuchs, die Deformitäten insbesondere der unteren Extremität und die chronisch rekurrierenden Zahnsabszesse (siehe □ Abb. 2). Einige Symptome entwickeln sich jedoch erst im Erwachsenenalter bzw. nehmen über die Jahre an Ausprägung deutlich zu. Zu nennen sind hier vor allem Schmerzen aufgrund der Osteomalazie bzw. verursacht durch Insuffizienzfrakturen (erneut vor allem im Bereich der unteren Extremitäten), Bewegungseinschränkungen, Arthrosen aufgrund der Beinachsfehlstellungen sowie extraskelettale Verkalzungen/Enthesiopathien [9]. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Beschwerden mit dem Ausmaß der Mineralisationsstörung korreliert [10, 11].

(siehe □ Abb. 3). Inwiefern die in einem relevanten Anteil der Patienten und Patientinnen beobachtete Nephrokalzinose ein Symptom der XLHR selbst bzw. ein Effekt einer suboptimalen Therapie ist, wird aktuell noch kontrovers diskutiert [12].

Klinisches Bild weiterer HR-Formen

□ Tab. 2 zeigt die verschiedenen Formen der hypophosphatämischen Rachitis auf. Im Vordergrund stehen auch hier die Veränderungen in der Beinachse mit Genua vara oder valga. Anders als Kinder mit komplexen renal-tubulären Erkrankungen scheinen Kinder mit ADHR oder ARHR oftmals nicht kleinwüchsig zu sein. Bei der hereditären hypophosphatämischen Rachitis mit Hyperkalzurie (HHRH) stehen hingegen die Nephrokalzinose und ggf. auch die Nephrolithiasis, bedingt durch die vorliegende Hyperkalzurie, im Fokus [8]. Andererseits besteht bei der ARHR Typ 2 die Assoziation mit einer generalisierten Gefäßverkalkung der sogenannten GACI [13]. Dieses schwerwiegende Krankheitsbild ist mit einer hohen Mortalität in den ersten Lebensmonaten vergesellschaftet.

Bei ARHR-Typ-2-Patienten und -Patientinnen muss daher eine sonographische Untersuchung der großen Gefäße, des Herzens und der Nieren erfolgen, um entsprechende Veränderungen rechtzeitig zu erkennen.

Die assoziierten klinischen Faktoren können hilfreich sein, die verschiedenen Formen der HR voneinander zu unterscheiden, beweisend sind sie jedoch nicht. Dazu kann die Laboruntersuchung beitragen, indem neben dem renal-tubulären Phosphatverlust auch die Vitamin-D-Analyte im Serum und die Ausscheidung von Kalzium im Urin mit beurteilt werden. Beweisend ist jedoch letztendlich die molekulargenetische Untersuchung mit dem Nachweis einer pathogenen Veränderung in dem entsprechenden Gen.

Diagnostik

Laborchemisch lässt sich bei einer HR eine z. T. ausgeprägte Hypophosphatämie aufgrund eines verminderten tubulären Transportmaximums für Phosphat nachweisen (TmP/GFR), bei normalem oder nur leicht erhöhtem Parathormon, aber deutlich erhöhter alkalischer Phosphatase. Die Patienten und Patien-

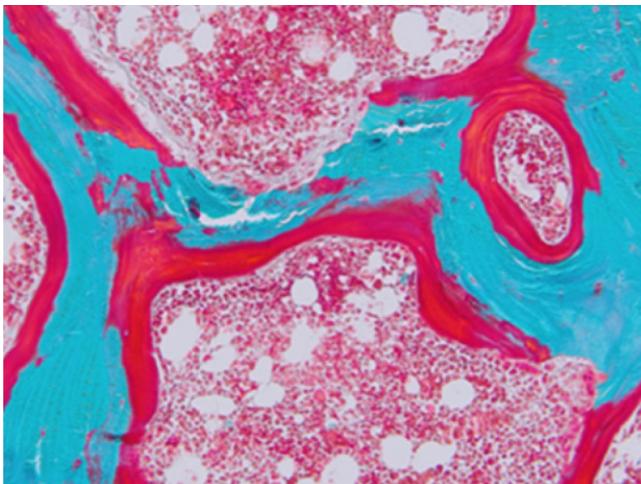


Abb. 3 ▲ Histologisches Bild einer Beckenkammbiopsie einer erwachsenen XLH-Patientin in Trichrom-Goldner-Färbung (blau – mineralisierter Knochen, rot – nicht mineralisiertes Osteoid). Deutlich erkennbar zeigt sich eine ausgeprägte Oberflächen- und Volumen-Osteodystose mit massiver Vermehrung des nicht mineralisierten Osteoids (bis 40%, physiologisch bis 2 %).

tinnen weisen einen für die bestehende Hypophosphatämie inadäquat normalen 1,25-Dihydroxyvitamin-D3-Spiegel auf. In der Differenzialdiagnostik ist an komplexe renal-tubuläre Erkrankungen (Fanconi-Syndrom, Lowe-Syndrom etc.) oder erworbene Nierenerkrankungen zu denken, bei denen allerdings neben dem Phosphat auch zusätzliche Metabolite (Glukose, Kalium, Bikarbonat, Albumin etc.) über den Urin verlorengehen [1].

Neben der laborchemischen Analytik kommt bei entsprechendem Phänotyp der molekulargenetischen Diagnostik eine entscheidende Rolle zu. Dabei ist heutzutage die sogenannte Paneldiagnostik NGS („next-generation sequencing“) die Methode der Wahl bei der im Gegensatz zu einer Einzelgenanalyse mehrere Gene gleichzeitig analysiert werden können und damit die Diagnosestellung beschleunigt werden kann.

Therapien

Die konventionelle Therapie der XLH besteht in der Substitution von Phosphat und aktivem Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D3). Dabei sind eine kontinuierliche Einnahme und insbesondere die Verteilung der Phosphatdosen über den Tag entscheidend. Bei strikter Einhaltung des Therapieregimes können insbesondere schwere Achsfehlstellung und zu einem gewissen Grad auch das Aus-

maß des Kleinwuchses beeinflusst werden. Allerdings ist das strenge Einhalten der Substitutionstherapie über Tage, Wochen, Monate, Jahre auch durch ohnehin schwierige Lebensabschnitte, wie die Pubertät, für Betroffene und deren Eltern eine große Herausforderung [1].

Während die Therapieempfehlungen für Patienten und Patientinnen mit offenen Wachstumsfugen unstrittig und lange, auch in entsprechenden Leitlinien, verankert sind, gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für Patienten und Patientinnen nach dem Schluss der Wachstumsfugen, unabhängig davon, ob sie gewillt sind die Therapie fortzuführen. Dies ist auch der Tatsache geschuldet, dass die Phosphatsubstitution einen Hyperparathyreoidismus verursachen bzw. verstärken kann und dass die (inadäquate) Substitution, v. a. von aktivem Vitamin D, im Verdacht steht, eine Nephrokalzinose zu induzieren. Zu achten ist in jedem Fall darauf, dass die Gabe von aktivem Vitamin D so dosiert wird, dass keine Hyperkalziurie induziert wird, um nicht die Entstehung einer Nephrokalzinose zu begünstigen. Bei der HHRH verbietet sich aufgrund des oben ausgeführten Pathomechanismus generell die Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten [1].

Mit der Entdeckung von FGF23 und dem Verständnis der zentralen Rolle, die es im Phosphatstoffwechsel spielt, war auch die Entwicklung einer spezifischen

Therapie, nämlich der FGF23-Antikörpertherapie möglich geworden [14]. Seit 2018 ist ein monoklonaler FGF23-Antikörper unter dem Namen Burosumab (Crysvita®) für die Therapie von Patienten und Patientinnen mit wachsendem Skelett und einer Skelettmanifestation der XLH in Europa zugelassen und scheint in diesem Patientenkollektiv der konventionellen Therapie überlegen [15]. Eine Zulassung für erwachsene Patienten und Patientinnen nach dem Wachstumsfugenschluss gibt es bisher nicht. Gleichwohl konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass auch erwachsene XLH-Patienten und -Patientinnen von dieser neuen Therapieform profitieren [16–18].

Auch wenn die HR pathophysiologisch in FGF23-abhängige und -unabhängige Formen unterteilt werden, kann daraus nicht folgen, dass alle FGF23-abhängigen Formen erfolgreich mit einem FGF23-Antikörper behandelt werden können bzw. sollten. So sind möglicherweise gerade bei der ARHR2 der FGF23-Anstieg und die durch den folgenden Phosphatverlust induzierte Mineralisationsstörung ein Schutzmechanismus vor einer Hypermineralisation durch den ENPP1-Funktionsverlust, der zu einer generalisierten Arterienverkalkung (GACI) führen würde [7].

Fazit für die Praxis

Die HR stellen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine große Herausforderung dar. Mit dem Einzug moderner Sequenziermethoden auf Basis des „next-generation sequencing“ (NGS) lässt sich heutzutage sowohl die häufigste Form der XLHR gut diagnostizieren als auch eine Abgrenzung von den selteneren autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven Formen der HR vornehmen. Dies ist von enormer Wichtigkeit, da mit Burosumab eine hocheffektive, aber auch selektive und kostenintensive Therapie für die XLHR vorliegt. Während die Therapie mit Burosumab für die XLHR im Wachstumsalter zugelassen wurde, fehlen noch Erfahrungen und damit Indikationsstellungen für das Erwachsenenalter oder auch für weitere FGF23-abhängige HR-Formen.

Zum notwendigen Erkenntnisgewinn können (inter-)nationale Netzwerke und Datenbanken beitragen, die die klinischen Angaben strukturiert erfassen und eine Grundlage für klinische Studien bieten. Die hypophosphatämischen Rachitiden sind daher auch in den Europäischen Referenznetzwerken für Seltene Erkrankungen (ERN) verankert. Zurzeit ist diese Krankheitsentität in dem ERN für seltene Endokrinopathien (Endo-ERN) und dem ERN für seltene Knochenerkrankungen (BOND) vertreten und kann hier in zentralen Registern erfasst werden. Die Diagnostik und Betreuung von Patienten und Patientinnen mit HR sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, die über ein hohes Maß an Interdisziplinarität verfügen und Anschluss an die nationalen und internationalen Netzwerke bieten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ralf Oheim

Institut für Osteologie und Biomechanik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland r.oheim@uke.de

Prof. Dr. Olaf Hiort

Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Universität zu Lübeck, 23538 Lübeck, Deutschland Olaf.Hiort@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Oheim und O. Hiort geben an, von Kyowa Kirin International Forschungsgelder sowie Honorare im Rahmen von Vorträgen und Advisory Boards erhalten zu haben.

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 jedem 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>.

Portale AA (2018) Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 378(21):1987–1998

15. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al (2019) Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393(10189):2416–2427
16. Insogna KL, Briot K, Imel EA 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
17. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, Vergeire M, Humphrey JS, Glorieux FH, Portale AA, Insogna K, Peacock M, Carpenter TO (2015) Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab* 100(7):2565–2573
18. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML 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

Literatur

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al (2019) Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 15(7):435–455
2. Christov M, Jüppner H (2018) Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32(5):685–706
3. Imel EA, Biggin A, Schindeler A, Munns CF (2019) FGF23, hypophosphatemia, and emerging treatments. *J BMR Plus* 3(8):e10190–13
4. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, de Lucas Collantes C, Schnabel D, Jandhyala R, Mäkitie O (2019) FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 14(1):58–26
5. Huang X, Jiang Y, Xia W (2013) FGF23 and phosphaturic disorders. *Bone Res* 1(2):120–132
6. Kruse K, Woelfel D, Strom TM (2001) Loss of renal phosphate wasting in a child with autosomal dominant hypophosphatemic rickets caused by a FGF23 mutation. *Horm Res* 55(6):305–308
7. Roberts F, Zhu D, Farquharson C, Macrae VE (2019) ENPP1 in the Regulation of Mineralization and Beyond. *Trends Biochem Sci* 44(7):616–628
8. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W, Schütt S, Schumacher M, Wagner V, Holterhus PM, Jüppner H, Hiort O (2009) Hypophosphatemic rickets with hypercalcuria due to mutation in SLC34A3/NaPi-IIIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117(2):49–56
9. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM et al (2010) Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int* 87:108
10. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al (2014) Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 3(1):R13–R30
11. Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP (1989) X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine* 68(6):336–352
12. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur JSM, Insogna KL (2011) A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia [published correction appears in *J Bone Miner Res*. 2015 Feb;30(2):394]. *J Bone Miner Res* 26(7):1381–1388
13. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Häusler G, Strom TM (2010) Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 86(2):267–272
14. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J,

Hier steht eine Anzeige.

 Springer