

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Analyse der Muskelfunktion bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis vor dem Hintergrund einer Medikamentenumstellung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lisa Theresa Neuburg
aus Köln

promoviert am 14. Februar 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. H.-K. Hoyer-Kuhn

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Priv. Doz. Dr. med. H. Hoyer-Kuhn

Dr. med. M. Rehberg

Prof. Dr. med. O. Semler

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

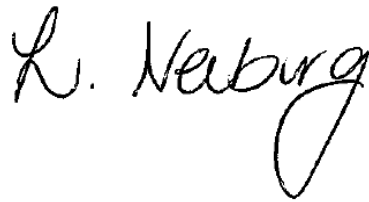
Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden als Bestandteil der klinischen Routine im Zentrum für Kinder und Jugendmedizin und Zentrum für Prävention und Rehabilitation der Uniklinik Köln ermittelt. Die erhobenen Daten wurden von mir retrospektiv ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, 08.08.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Neuburg'. The signature is written in a cursive style with a large, looping 'g' at the end.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörg Oliver Semler für die Heranführung an das Thema und Frau Priv. Doz. Dr. med. Heike Hoyer-Kuhn und Herrn Dr. med. Mirko Rehberg für die wertvolle und engagierte Beratung im Prozess.

Außerdem danke ich dem Team der UniReha für die Betreuung der Patienten in der Muskel- und Knochenmessung, ganz besonders Frau Bärbel Tutlewski, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mir mit Rat und Tat beiseite stand.

Widmung

Für meine Eltern, Lena und Jakob.

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	9
2	EINLEITUNG	10
2.1	Überblick und Epidemiologie	10
2.2	Ätiologie hypophosphatämischer Rachitiden	12
2.3	Phosphathaushalt	12
2.4	Pathogenese der XLH	14
2.5	Klinik	15
2.6	Diagnostik	16
2.7	Therapie	21
2.7.1	Medikamentöse Therapieoptionen	21
2.7.2	Orthopädische Therapieoptionen	24
2.8	XLH und Muskelfunktion	25
2.9	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3	MATERIAL UND METHODEN	27
3.1	Probanden	27
3.2	Messzeitpunkte	27
3.3	Messinstrumente	28
3.3.1	Leonardo Mechanography Ground Reaction Force Platform (GRFP)	28
3.3.2	Handkraftmesser MAP	31
3.3.3	Messung der Laborparameter	32
3.3.4	Erfassung der auxologischen Parameter	32
3.4	Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit	32
3.5	Statistische Methoden	33
4	ERGEBNISSE	36
4.1	Probanden	36
4.2	Burosumab-Injektionen: Dosierung und Häufigkeit	36
4.3	Messzeitpunkte	37
4.4	Muskelleistung	38
4.4.1	Zweibeinsprung	38

4.4.2	Chair Rising Test	40
4.5	Muskelkraft	43
4.5.1	Zweibeinsprung.....	43
4.5.2	Einbeinsprung	44
4.5.3	Handkraft.....	45
4.6	Balance	46
4.7	Laborergebnisse	49
4.7.1	Phosphat.....	49
4.7.2	Alkalische Phosphatase	55
4.7.3	Parathormon.....	57
4.7.4	25-OH-Vitamin D	58
4.8	Auxologische Parameter	59
5	DISKUSSION	62
5.1	Muskelleistung	62
5.1.1	Zweibeinsprung.....	62
5.1.2	Chair Rising	63
5.2	Muskelkraft	65
5.2.1	Zweibeinsprung.....	65
5.2.2	Einbeinsprung	65
5.2.3	Handkraft.....	66
5.3	Balance	67
5.4	Dosierung des Burosumab	68
5.5	Labor	68
5.5.1	Phosphat.....	68
5.5.2	Alkalische Phosphatase	70
5.5.3	Parathormon.....	71
5.5.4	25-OH-Vitamin D	71
5.6	Auxologische Parameter	72
5.7	Betrachtung der Muskulatur bei Patienten mit XLH	73
5.8	Evaluation der Behandlung mit Burosumab	75
5.9	Limitationen	75
5.10	Schlussfolgerungen	77

6	LITERATURVERZEICHNIS	79
7	ANHANG	84
7.1	Abbildungsverzeichnis	84
7.2	Tabellenverzeichnis	85

1 ZUSAMMENFASSUNG

Die XLH (X-linked hypophosphatemia) stellt mit einer Prävalenz von 1/20.000 eine seltene Knochenerkrankung im Kindes- und Jugendalter dar, die sich klinisch mit einer Hypophosphatämie bedingt durch eine erhöhte renale Phosphatausscheidung, einer „Erweichung“ der Knochen, Verformungen der unteren Extremität und einer verminderten Körpergröße präsentiert.

Pathophysiologisch fällt bei den Patienten mit XLH eine gesteigerte Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF 23 auf. FGF 23 hemmt sowohl die Phosphatreabsorption der Nieren als auch die renale Synthese von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, was wiederum zu einer verminderten Phosphatabsorption im Darm führt. Folglich kommt es zu einer Hypophosphatämie mit ungenügender Mineralisation der Knochen, sodass das Krankheitsbild einer Rachitis entsteht.

Die Standardtherapie der XLH besteht in der mehrmals täglichen Einnahme von Phosphat und Calcitriol. Seit 2018 gibt es jedoch als neue Therapiemöglichkeit den FGF 23-Antikörper Burosumab, der subkutan injiziert wird.

In dieser Arbeit wurde die Muskelleistung und -kraft von 14 Kindern, die an XLH erkrankt sind, mithilfe verschiedener Übungen auf der Leonardo Ground Reaction Force Platform und einer Handkraftmessung getestet. Die Untersuchungen wurden insgesamt vier Mal durchgeführt, wobei die Kinder zum Messzeitpunkt x1 mit der Standardmedikation behandelt wurden, zum Messzeitpunkt x2 keine Medikamente einnahmen und zum Messzeitpunkt x3 und x4 mit dem FGF 23-Antikörper Burosumab behandelt wurden.

Die Ergebnisse wurden zunächst mit den Ergebnissen gleichaltriger Kinder verglichen, um die Muskelleistung und -kraft der Kinder mit XLH quantitativ einschätzen zu können. Dabei zeigte sich, dass die Muskelleistung der Kinder mit XLH gegenüber gleichaltrigen gesunden Kindern deutlich vermindert ist (60-70 % der Muskelleistung gesunder Kinder). Anschließend erfolgte eine Analyse der Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten. Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass Burosumab die Muskelleistung von Patienten mit XLH signifikant verbessert. Außerdem konnten die Ergebnisse von Carpenter et al. [41] und Imel et al. [43] bestätigt werden, dass Burosumab einen positiven Einfluss auf das Größenwachstum der Patienten hat. Ebenso konnte gezeigt werden, dass unter dem Einfluss von Burosumab der Phosphatspiegel im Serum ansteigt, während die Alkalische Phosphatase im Serum sinkt.

2 EINLEITUNG

2.1 Überblick und Epidemiologie

Die Knochenneubildung ist simplifiziert ein zweistufiger Prozess, bei dem zunächst Osteoid synthetisiert wird, welches anschließend mineralisiert wird [1].

Der Großteil der Knochen des menschlichen Körpers wird durch chondrale Ossifikation gebildet. Das Knochengewebe wird dabei indirekt über ein Knorpelgerüst aufgebaut. Es entsteht der sogenannte Blasenknorpel mit hypertrophen Chondrozyten, der verkalkt und vaskularisiert [2]. Zusammen mit den Blutgefäßen treten als knorpelabbauende Zellen die Chondroklasten und als knochenaufbauende Zellen die Osteoblasten in den verkalkten Knorpel ein.

Das gebildete Knorpelgerüst wird von den Osteoblasten durch Osteoid ersetzt. Als Osteoid bezeichnet man die nicht mineralisierte Grundsubstanz des Knochens, die vor allem aus Mukopolysacchariden und Kollagenfasern besteht.

Erst im Anschluss erfolgt die Mineralisierung der Grundsubstanz durch Einlagerung von Calcium- und Phosphationen in die gebildete Kollagenmatrix in Form von Hydroxylapatiten.

Die Mineralisierung von Osteoid erfordert die Verfügbarkeit von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol) und darüber hinaus eine ausreichende Menge an Kalzium und Phosphat [1]. Für jede dieser Mineralien gilt, dass ein Mangel zu einer fehlerhaften, beziehungsweise reduzierten Mineralisierung des Knochens führt, wodurch die charakteristischen klinischen und radiologischen Merkmale einer Rachitis entstehen können [1]. Zusätzlich ist das Enzym der alkalischen Phosphatase essentiell für die Mineralisierung [1].

Unter dem Oberbegriff der Rachitis werden alle Störungen des Knochenstoffwechsels zusammengefasst, die vor allem im Kindesalter auftreten und mit einer ungenügenden Mineralisation des Knochens einhergehen [2]. Bei Erwachsenen beziehungsweise nach dem Schluss der Epiphysenfuge zum Ende des Knochenwachstums spricht man bei Mineralisierungsstörungen des Knochens von einer Osteomalazie [3].

Traditionell wird bei der Erkrankung der Rachitis die calcipenische Rachitis von der phosphopenischen Rachitis unterschieden [2]. Auch ein Mangel der Alkalischen Phosphatase führt aufgrund des Enzymmangels zu einer Rachitis (HPP, Hypophosphatasie) mit mangelndem Einbau von Calcium in den Knochen.

Ursächlich für eine calcipenische Rachitis können sowohl ein Mangel an Vitamin D und Calcium, verursacht durch eine unangemessene Ernährung, sein, als auch Defekte im

Stoffwechselweg von Vitamin D oder eine Resistenz der Endorgane gegen 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, den aktiven Metaboliten des Vitamin D.

Folglich entsteht eine Hypokalzämie, die wiederum zu kompensatorisch erhöhten Serumspiegeln des Parathormons (PTH) führt [4]. PTH wird von der Nebenschilddrüse produziert und normalisiert den Serumcalciumspiegel durch Freisetzung von Calcium aus dem Skelett, was zusätzlich zu einem renalem Phosphatverlust und einer Hypophosphatämie führt [2]. Im Endstadium einer calcipenischen Rachitis kann nicht mehr genügend Calcium aus dem Knochen mobilisiert werden, sodass eine Hypokalzämie auftritt.

Die phosphopenische Rachitis entsteht durch Bedingungen, die zu einer chronisch niedrigen Serumkonzentration von Phosphat führen [2]. Ursächlich dafür können eine Vielzahl erblicher und erworbener Krankheiten sein, die alle den gleichen pathophysiologischen Mechanismus teilen: die Verringerung der Phosphatresorption durch die Nierentubuli. Dieser Prozess führt zu chronischer Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie, verbunden mit unangemessen normwertigen oder niedrigen Calcitriol-Spiegeln. Die Folge ist eine Osteomalazie oder Rachitis bei Kindern und eine Osteomalazie bei Erwachsenen [3].

Die X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (X-linked hypophosphatemia, XLH), die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis und die tumorinduzierte Osteomalazie sind die häufigsten Krankheitsbilder, die zu einer phosphopenischen Rachitis führen [3].

Die häufigste Form der erblichen Rachitis ist die über das X-Chromosom dominant vererbte hypophosphatämische Rachitis (XLH) [5]. Die Prävalenz der XLH liegt bei 1/20.000 und stellt damit eine seltene Erkrankung dar [5]. Nach der Einstufung durch das Bundesministerium für Gesundheit gilt in der Europäischen Union eine Erkrankung mit einer Prävalenz kleiner 1/2.000 als seltene Erkrankung [6].

Typisch für das Krankheitsbild der XLH sind die Hypophosphatämie, die durch eine erhöhte renale Phosphatausscheidung entsteht, sowie eine „Erweichung“ der Knochen, Verformungen der unteren Extremität und eine reduzierte Körpergröße [7].

Früher wurde die XLH als „Vitamin D resistente hypophosphatämische Rachitis“ bezeichnet, da auch die hochdosierte Gabe von Vitamin D den klinischen Verlauf der Patienten nicht verbessern konnte [8].

2.2 Ätiologie hypophosphatämischer Rachitiden

Die häufigste Form, die bei ca. 80 % der familiären Fälle zur Entstehung des Krankheitsbildes einer hypophosphatämischen Rachitis führt, ist die XLH [7,8]. Ursächlich für das Auftreten der XLH ist eine Veränderung auf dem X-Chromosom mit einer inaktivierenden Mutation im Bereich des *PHEX*-Gens (phosphate regulating gene homolog to endopeptidase) [9]. Dieses Gen, dessen Locus Xp22.1 ist, kodiert für eine Membranendopeptidase, die hauptsächlich in Knochen und Zähnen exprimiert wird. Neue Untersuchungen weisen darauf hin, dass dieses Enzym an der Phosphathomöostase beteiligt ist, indem es die Synthese und/oder den Abbau von FGF 23 reguliert [3].

Bei den Patienten mit XLH fällt eine gesteigerte Aktivität von FGF 23 auf, wobei der Mechanismus, durch den die Mutation des *PHEX*-Gens zu erhöhten Konzentrationen von verfügbarem FGF 23 führt, ungeklärt ist [8].

Neben der XLH gibt es weitere Formen, die zu dem Krankheitsbild der hypophosphatämischen Rachitis führen können. Eine autosomal-dominante Form (ADHR) führt durch aktivierende Mutationen des FGF 23 ebenso wie eine autosomal-rezessive Form (ARHR), bei der der Funktionsverlust des Dentin Matrix Proteins 1 ursächlich ist, zu einer Erhöhung des FGF 23 im Blut [7]. Die tumorinduzierte Osteomalazie (TIO) hingegen ist ein paraneoplastisches Syndrom, das zu einer erworbenen hypophosphatämischen hyperphosphaturischen Rachitis führt. Bei der TIO ist ebenfalls häufig eine erhöhte Konzentration von FGF 23 im Blut zu finden [10,11]. Alle diese weiteren Formen sind jedoch deutlich seltener als die XLH [12].

Um die Folgen einer Mutation im Bereich des *PHEX*-Gens verstehen zu können, sind Kenntnisse über die physiologischen Vorgänge zur Regulation des Phosphathaushalts beim Menschen wesentlich.

2.3 Phosphathaushalt

Phosphat ist ein essentielles Mineral und unverzichtbar für die physiologische Knochen- und Zahnentwicklung des Menschen. Außerdem ist es an einer großen Anzahl von zellulären Prozessen beteiligt und integraler Bestandteil der Zellmembran und Nukleinsäuren [5,13]. Zusätzlich ist Phosphat am Aufbau des Adenosintri-phosphats (ATP) und der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushalts beteiligt [13].

Ungefähr 70 % des Phosphats im Plasma liegen in organischer und 30 % in anorganischer Form vor. Nur 15 % des anorganischen Phosphats sind an Proteine gebunden, während 85 % als freie Phosphationen oder in komplexen Verbindungen mit

Natrium, Magnesium und Kalzium zirkulieren. Das anorganische Phosphat wird zur Messung der Phosphatplasmakonzentration genutzt [3].

Um die oben benannten Funktionen aufrechterhalten zu können, muss die Konzentration des anorganischen Phosphats im Blut konstant im altersentsprechenden Referenzbereich liegen [14]. Dieser liegt bei Erwachsenen zwischen 0,81 und 1,45 mmol/L [15] und bei Kindern zwischen 0,95 und 2,5 mmol/L [16].

Die Stabilität der Serum-Phosphat-Konzentration im Blut bezeichnet man als Phosphathomöostase.

Die Phosphathomöostase wird zum einen durch die intestinale Aufnahme von Phosphat und die Reabsorption von Phosphat aus dem Urin im proximalen Tubulus der Niere bestimmt, was dazu führt, dass die Phosphatkonzentration im Blut steigt. Zum anderen wird das Phosphatgleichgewicht aber auch durch die Verteilung des Phosphats auf Knochen- und Weichteilgewebe beeinflusst, wodurch die Phosphatkonzentration im Blut sinkt [5,14]. Sowohl die intestinale Aufnahme, als auch die renale Reabsorption des Phosphats werden durch Natrium-Phosphat-Kotransporter vermittelt. Im proximalen Tubulus der Niere finden sich an der apikalen Membran der Epithelzellen vor allem die Transporter NaPi-IIa und NaPi-IIc (siehe Abb. 1) [17]. Diese transportieren aufgrund des Natriumkonzentrationsgradienten, der durch die Natrium-Kalium-ATPase im proximalen Tubulus der Niere aufgebaut wird, Natrium in die Epithelzellen. Durch die Kopplung des Phosphats an das Natrium kann Phosphat gegen den Konzentrationsgradienten ebenfalls in die Zelle transportiert werden [3].

Die Aktivität und Expression dieser Transporter wird durch eine Vielzahl von Hormonen und metabolischen Faktoren reguliert, insbesondere durch Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D [14].

Eine erhöhte Hormonaktivität des Parathormons führt zu einer vermehrten Mobilisation von Phosphat aus dem Knochen, durch eine vermehrte Expression der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere zu einer vermehrten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Synthese und zu einer vermehrten intestinalen Phosphataufnahme (siehe Abb. 1) [5].

Die Aufgabe des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D in Bezug auf den Phosphathaushalt liegt vor allem in der Steigerung der Reabsorption von Phosphationen im proximalen Tubulus der Niere. Eine erniedrigte Aktivität des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D reduziert die intestinale und renale Phosphat(re)absorption [14].

Ein Durchbruch im Verständnis der Phosphatregulation gelang bei der Identifikation des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF 23. FGF 23 wird vor allem in Osteozyten im Knochen synthetisiert und spielt eine essentielle Rolle in der Regulation der Serum-Phosphat- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Konzentration (siehe Abb. 2) [18].

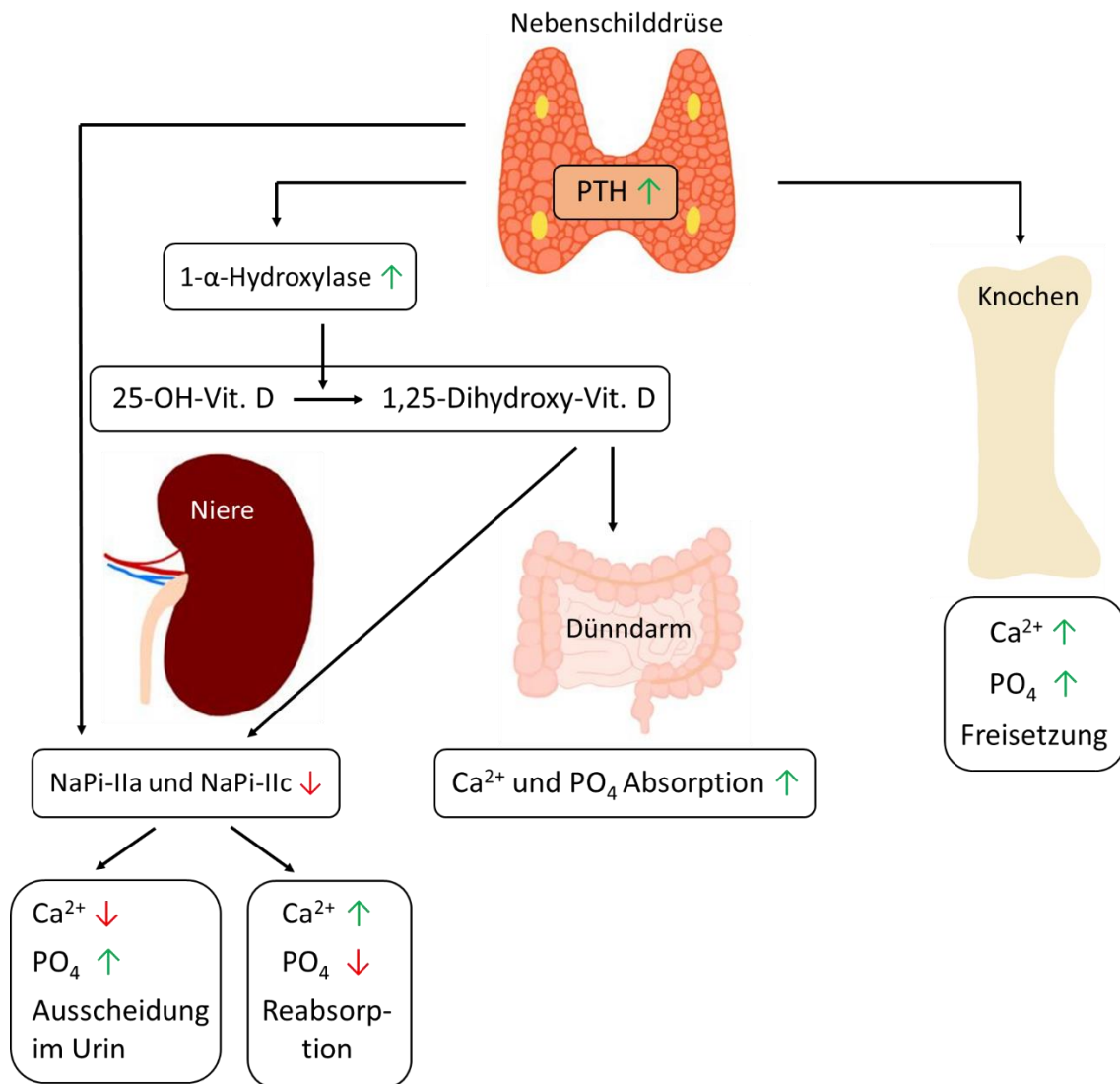


Abbildung 1: Physiologie der Calcium- und Phosphathomöostase, modifiziert nach Quarles [19]. 25-OH-Vit. D = 25-OH-Vitamin D; 1,25-Dihydroxy-Vit. D = 1,25-Dihydroxy-Vitamin D; Ca²⁺ = Calcium; PO₄ = Phosphat.

2.4 Pathogenese der XLH

Pathophysiologisch fällt bei den Patienten mit XLH eine gesteigerte Aktivität des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF 23 auf (siehe Abb. 2).

In der Niere hat FGF 23 eine hemmende Wirkung auf die renale Phosphatreabsorption im proximalen Tubulus, die normalerweise bei 75-85 % liegt [5,20]. Diese reduzierte Phosphatreabsorption kommt durch eine Verminderung der Expression der renalen Natrium-Phosphat-Kotransporter NaPi-IIa und NaPi-IIc zustande [14,21]. Durch die Überaktivität von FGF 23 wird folglich vermehrt Phosphat über die Niere ausgeschieden, was zu einer Hyperphosphaturie führt.

Außerdem besteht die Annahme, dass die vermehrte Aktivität von FGF 23 einen hemmenden Effekt auf die renale 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Synthese hat [22].

Der Phosphatspiegel und die 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Konzentration im Blut sinken infolgedessen.

Im Blut der Patienten fällt neben der Hypophosphatämie und dem Vitamin D-Mangel ein erhöhter FGF 23-Spiegel auf. Der FGF 23-Spiegel im Blut ist bei an XLH Erkrankten etwa fünfmal so hoch wie bei Gesunden [8]. Sowohl die Konzentration des Serum-Calciums als auch die Konzentration des Parathormons (PTH) liegen bei den Patienten in der Regel im Normbereich, die Konzentration der alkalischen Phosphatase (AP) ist bei vielen Patienten als Zeichen einer physiologischen Gegenreaktion bei reduzierter Mineralisierung erhöht [20].

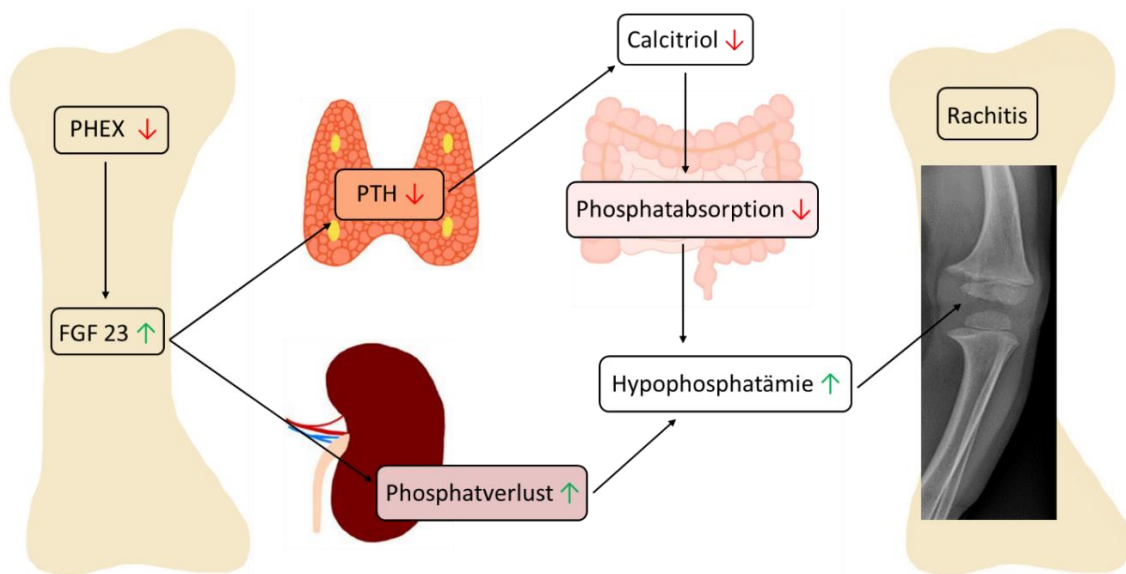


Abbildung 2: Pathophysiologie der XLH, modifiziert nach Beck-Nielsen et al. [23]. Calcitriol = 1,25-Dihydroxy-Vitamin D.

2.5 Klinik

Die bei den Patienten mit XLH vorliegende Hypophosphatämie führt vor allem in der Kindheit zu einem gestörten Knochenstoffwechsel mit ungenügender Mineralisation des Knochens, einer Rachitis [24]. Die Formfestigkeit des Knochens ist vermindert und es kommt zu Verformungen. Beugedeformitäten des Knochens entstehen vor allem im Bereich der unteren Extremität und betreffen in der Regel Femur und Tibia. Ursächlich dafür ist die, im Gegensatz zur Wirbelsäule und zur oberen Extremität, deutlich erhöhte mechanische Belastung, der die untere Extremität als gewichttragende Extremität ausgesetzt ist [25]. Typische resultierende Knochenfehlstellungen sind eine anteromediale Rotationstorsion der Tibia, sowie ein Genu varum oder Genu valgum [7,8]. Außerdem kann es zu einem Kleinwuchs kommen, wobei die finale Körperlänge

der an XLH erkrankten Kinder im Vergleich zur Durchschnittsgröße gesunder Kinder um bis zu 20 cm reduziert sein kann [5].

Bei Betrachtung des Wachstums der Kinder mit XLH fällt weiterhin auf, dass vor allem das Beinlängenwachstum gegenüber gesunden Kindern reduziert ist. Die Länge des Oberkörpers der Kinder ist kaum eingeschränkt. Das unterschiedliche Wachstumsverhalten der verschiedenen Körperregionen erklärt die häufig wahrnehmbare Disproportionalität des körperlichen Erscheinungsbildes [25].

Eine vorzeitige Fusion der Schädelnähte (prämatüre Nahtsynostose) kann zu einer Verzerrung der Schädelform und gelegentlich zu einem erhöhten intrakraniellen Druck führen.

Ältere Patienten mit XLH können auch Verkalkungen von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln entwickeln [2].

Die XLH kann sich auch in weiteren Organen manifestieren, beispielsweise durch eine gestörte Zahnentwicklung [3]. Außerdem treten gehäuft spontane Zahnabszesse auf, auch wenn keine Karies vorhanden ist [2].

Allgemein lässt sich sagen, dass Jungen häufig schwerer betroffen sind als Mädchen [8]. Es gibt jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität, die zum Auftreten von sehr unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsverläufen führt [3]. Die Erkrankung XLH fällt in der Regel im zweiten Lebensjahr der Kinder auf, beispielsweise durch ein verspätetes Erlernen des Gehens oder durch erste Verformungen der Beine [3]. Insbesondere die Deformierung der Beine entsteht im Kontext der Vertikalisierung. Aufgrund der Deformierungen der unteren Extremität kommt es dann zu einem Kleinwuchs beziehungsweise einem Abfall der Längenentwicklung im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kindern.

2.6 Diagnostik

Eine frühe Diagnose der XLH ist für die langfristige Entwicklung der Patienten entscheidend und beruht sowohl auf der klinischen Untersuchung der Patienten, als auch auf Laboruntersuchungen und der Darstellung der typischen radiologischen Veränderungen (siehe Abb. 3) [8].

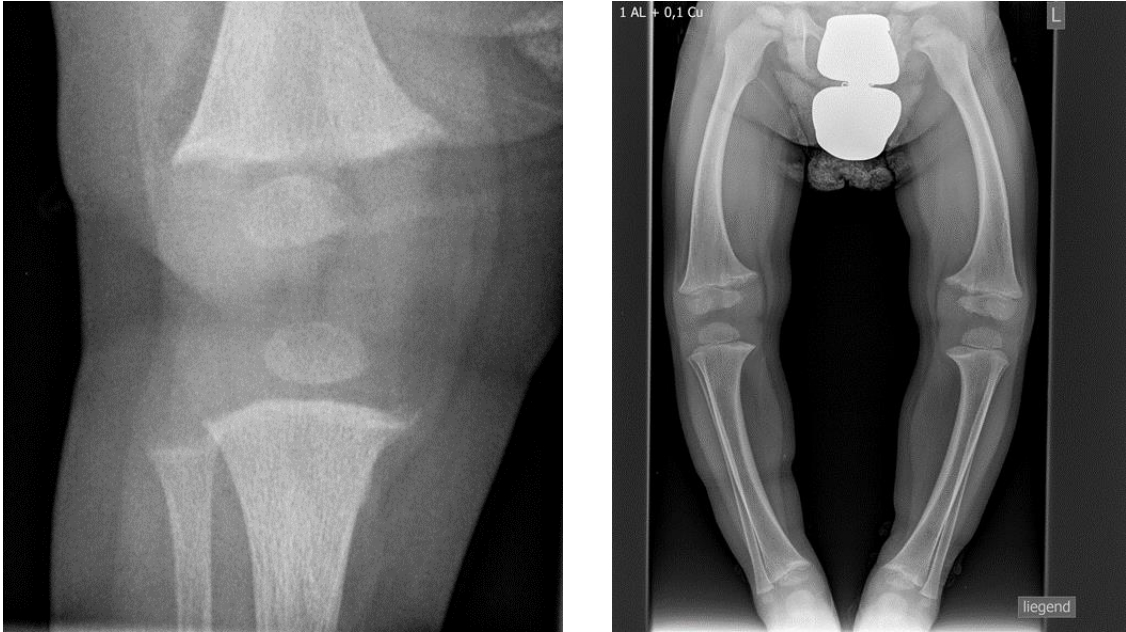


Abbildung 3: Darstellung der typischen rachitischen radiologischen Veränderungen eines Patienten mit XLH im Bereich des Knies (links), Achsfehlstellung beider Beine im Sinne eines Genu varum (rechts)
 Quelle: Kinderradiologie der Uniklinik Köln

Gerade in den frühen Lebensmonaten ist die Diagnose der XLH schwierig und kann häufig nur durch eine positive Familienanamnese getroffen werden.

Im Labor sind typischerweise eine Hypophosphatämie und niedrig-normale 25-OH-Vitamin D-Konzentrationen zu finden. Die Aktivität der Alkalischen Phosphatase (AP) im Serum ist bei Kindern, in der Regel jedoch nicht bei Erwachsenen, erhöht [7]. Das Serum-Calcium ist normwertig.

Die folgende Tabelle stellt die Differentialdiagnosen einer Knochenstoffwechselstörung anhand der verschiedenen labordiagnostisch erhobenen Knochenstoffwechselparameter dar.

Diagnose	25-OH-D [µg/L]	Ca	AP	PO4	PTH	Metabolische Störung
HPP	Häufig <20	↑=	↓↓↓	↑=	NL	Enzymdefekt
Vitamin D Mangel	<20	NL	NL	NL	NL	Lebensweise
Calcipenische Rachitis	<20	↓=	↑↑	NL	↑↑	Substratmangel
XLH	NL	NL	↑	↓	NL	Substratverlust

Tabelle 1: Labordiagnostik bei Differentialdiagnose Knochenstoffwechselstörungen, modifiziert nach M. F. Holick [4]. Die nach oben weisenden Pfeile (↑ und ↑↑) zeigen an, dass der Spiegel mäßig bzw. deutlich über dem Normbereich liegt; die nach unten weisenden Pfeile (↓ und ↓↓) zeigen an, dass der Serumspiegel mäßig bzw. deutlich unter dem Normbereich liegt.

25-OH-D = 25-OH-Vitamin D, Ca = Calcium, AP = Alkalische Phosphatase, PO4 = Phosphat, PTH = Parathormon. NL steht für Werte innerhalb des Normbereichs. HPP = Hypophosphatasie.

Ein weiterer Laborparameter, der zur Diagnose beitragen kann, ist die Erhöhung des im Blut zirkulierenden FGF 23 [5].

Da die Diagnose der XLH eine Langzeitbehandlung erfordert, ist es wichtig, die renale Phosphatausscheidung vor Beginn der Therapie zu kontrollieren. Die beste Möglichkeit dafür ist die Ermittlung der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption (TRP) und der renalen Phosphatschwelle (TmP/GFR) [8].

Durch die Gewinnung eines Spontanurins können die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption und die renale Phosphatschwelle berechnet werden, wobei die renale Phosphatschwelle abhängig von der funktionellen tubulären Phosphatrückresorption ist [26].

Die funktionelle tubuläre Phosphatrückresorption lässt sich mit der folgenden Formel berechnen: $TRP = 1 - \left[\left(\frac{\text{Urin Phosphat}}{\text{Plasma Phosphat}} \right) * \left(\frac{\text{Plasma Kreatinin}}{\text{Urin Kreatinin}} \right) \right]$ [27].

Bis zu einer tubulären Phosphatrückresorption von 86 % besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der tubulären Phosphatrückresorption und der renalen Phosphatschwelle [26].

Die Formel für die Berechnung lautet: $\frac{TmP}{GFR} = TRP * \text{Plasma Phosphat}$ [27].

Bei einer tubulären Phosphatrückresorption über 86 % (geringe Phosphatausscheidung) besteht kein linearer Zusammenhang mehr und die renale Phosphatschwelle lässt sich entweder mit Hilfe eines von Walton und Bijvoet entwickelten Nomogramms ablesen oder nach einer Formel von Kenny und Glen berechnen [26,28,29]. Die Formel nach

Kenny und Glen für die Berechnung der tubulären Phosphatschwelle bei einer Phosphatrückresorption über 86 % lautet:

$$\frac{TmP}{GFR} = 0,3 * \frac{TRP}{[1-(0,8*TRP)]} * Plasma\ Phosphat\ [27].$$

Anhand von definierten altersspezifischen Referenzbereichen (siehe Tab. 2) kann die renale Phosphatausscheidung zur Diagnose einer XLH beitragen und im Therapieverlauf kontrolliert werden.

Referenzbereiche:

	bis 1 Jahr	bis 2 Jahre	bis 10 Jahre	bis 16 Jahre	bis 18 Jahre	> 18 Jahre
TRP (%)						
w	85 – 98	85 – 98	82 – 99	79 – 98	82 – 90	82 – 90
m	85 – 98	85 – 98	85 – 98	83 – 97	82 – 90	82 – 90
TmP/GFR (mg/dl)						
w	4 – 8	4 – 8	4 – 8	2,8 – 8,2	2,8 – 5,1	2,5 – 4,2
m	4 – 8	4 – 8	4 – 8	3,4 – 7,5	3,3 – 5,9	2,5 – 4,2

Tabelle 2: Referenzwerte TRP (funktionelle tubuläre Phosphatrückresorption) und TmP/GFR (renale Phosphatschwelle, Quotient aus der maximalen tubulären Rückresorption von Phosphat (TmP) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR)). Modifiziert nach Dr. C. Niederau, Labor Dr. Limbach & Kollegen, 2009 [26].

Die typischen radiologischen Veränderungen durch die XLH können vor allem an der Tibia, dem distalen Femur, den Radioulnargelenken und den Mittelhandknochen gesehen werden. Charakteristisch sind eine Verbreiterung und Veränderungen der Wachstumsfuge, wie zum Beispiel eine Irregularität (siehe Abb. 4) [30]. Der Knochen erscheint kurz, und insbesondere die Röhrenknochen stellen sich gedrunen und mit einer groben Trabekelstruktur dar [8]. Die radiologischen Merkmale sind in der Regel stärker an den unteren Extremitäten ausgeprägt [1].

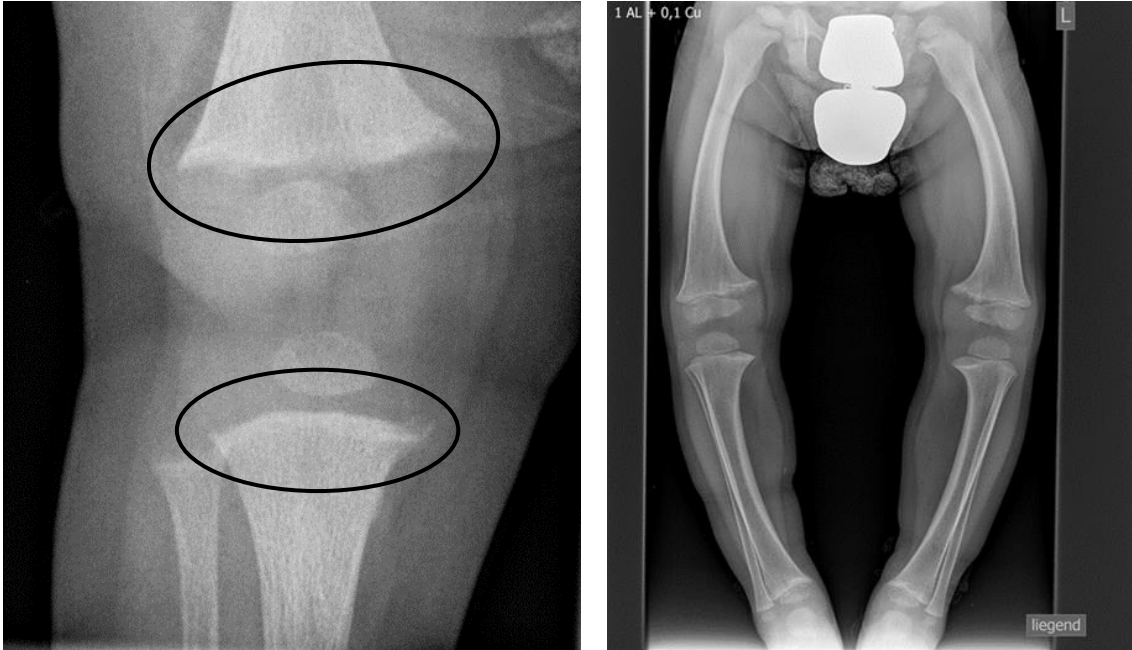


Abbildung 4: Darstellung der typischen rachitischen radiologischen Veränderungen eines Patienten mit XLH im Bereich des Knies: deutlich erkennbar sind die verwaschenen Wachstumsfugen am distalen Femur und der proximalen Tibia

Quelle: Kinderradiologie der Uniklinik Köln

Ursächlich für die häufig verspätete Diagnose der XLH ist, dass sich die genannten Diagnostikparameter erst im Verlauf der Erkrankung verändern. Die Hypophosphatämie entwickelt sich um den zweiten Lebensmonat und die alkalische Phosphatase steigt im dritten Lebensmonat an. Eine verminderte tubuläre Reabsorption von Phosphat und röntgenologische Veränderungen der Rachitis entwickelten sich zumeist im Laufe des ersten Lebensjahres [31].

Bei älteren Kindern und Jugendlichen, insbesondere wenn keine positive Familienanamnese vorhanden ist, ist es wichtig, andere Differentialdiagnosen auszuschließen, die zu einer hypophosphatämischen hyperphosphaturischen Rachitis führen können. Beispiele dafür sind die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis, die tumorinduzierte Osteomalazie, die fibröse Dysplasie und das Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom [3].

Die erkennbaren Veränderungen auf den Röntgenbildern sollten die Diagnose einer physiologischen Beugedeformität der Knochen und die meisten Skelettdysplasien ausschließen, da diese in der Regel nicht mit den im Rahmen der Mineralisierungsstörung auftretenden Charakteristika an den Epiphysen einhergehen [8].

Die Mutationsanalyse bietet den genauesten diagnostischen Test, insbesondere in Familien mit bereits diagnostizierter *PHEX*-Mutation [30]. Durch die Mutationsanalyse kann die Diagnose der XLH bestätigt werden. Sie lässt jedoch keine Vorhersage über den individuellen klinischen Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung zu.

Diagnostisch hat außerdem die Analyse der Muskelfunktion einen hohen Stellenwert im Rahmen der kontinuierlichen Betreuung der Patienten mit XLH. Die typischen zum Einsatz kommenden Messverfahren sind die Leonardo Mechanography Ground Reaction Force Platform, eine Sprungmessplatte mit Dehnungsrezeptoren, die Bodenreaktionskräfte bei verschiedenen Bewegungsabläufen messen kann, wodurch sich Rückschlüsse auf Kraft und Leistung der Patienten ziehen lassen, und die Handkraftmessung, bei der die maximale isometrische Kraft der Patienten bestimmt werden kann.

2.7 Therapie

Die frühe Behandlung der XLH ist entscheidend und sollte möglichst erfolgen, bevor es zu rachitischen Veränderungen des Knochens und zu einer Wachstumsverzögerung kommt [30,32]. Dafür ist eine frühe Diagnose elementar.

2.7.1 Medikamentöse Therapieoptionen

Die einzige medikamentöse Therapieoption lag bis vor Kurzem in der Substitution von Phosphat (20-40 mg/kg/Tag, in 3-5 Dosen täglich) und Calcitriol (20-30 ng/kg/Tag, in 2-3 Dosen täglich) [8].

Unter dieser Therapie, die im weiteren als Standardtherapie bezeichnet wird, kann die Skelettmineralisierung der Kinder deutlich verbessert werden. Die reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit und die Verformungen der Beine der Kinder können zwar nicht vollständig behoben, jedoch können sie in ihrer Ausprägung begrenzt werden [32]. Häufig sind die Ergebnisse der Standardtherapie aber - gerade bezüglich des Körperlängenzwachstums der Kinder - noch nicht zufriedenstellend [33].

Die Kinder zeigen weiterhin eine Hyperphosphaturie, da mit der Gabe von Phosphat und Calcitriol keine kausale, sondern nur eine symptomatische Behandlung erfolgt [3].

Unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung sind beispielsweise Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinose [8,25].

Die Nephrokalzinose ist die häufigste Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit XLH mit der Standardtherapie und tritt bei 50-80 % der behandelten Patienten auf [34,35]. Bei unbehandelten Patienten tritt eine Nephrokalzinose hingegen nicht auf [36].

Die Ursache für die Nephrokalzinose liegt in der intratubulären Ablagerung von Calciumphosphaten, bedingt durch die erhöhte orale Phosphateinnahme [37]. Der Grad der Nephrokalzinose korreliert mit der Höhe der verabreichten Phosphatdosis [38].

Folgen der Nephrokalzinose können eine renal-tubuläre Azidose, aber auch ein Nierenversagen sein [37].

Die Behandlung der XLH-Patienten mit Wachstumshormonen (rhGH) als ergänzende Therapie zur Standardtherapie wird kontrovers diskutiert, da zwar eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit und ein erhöhtes Phosphatlevel nachgewiesen werden können, es potentiell aber auch zu einer Erhöhung der Risiken der Knochenverformungen und des disproportionalen Wachstums des Körpers kommt [33,39]. Es gibt keine klare Evidenz für die Effektivität dieser Behandlung. Die derzeit verfügbaren Leitlinien empfehlen momentan bei fehlenden kontrollierten Studien zur Endgröße und fehlender Zulassung für die Behandlung kleinwüchsiger XLH-Patienten keine generelle Therapie mit Wachstumshormonen [40].

Die Entschlüsselung der genetisch für das Auftreten der XLH ursächlichen *PHEX*-Mutation und die damit zusammenhängenden physiologischen Veränderungen führten zu neuen Therapieansätzen. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Injektion eines FGF 23-Antikörpers der Phosphatspiegel im Blut der an XLH erkrankten Patienten deutlich ansteigt (siehe Abb. 5) [41].

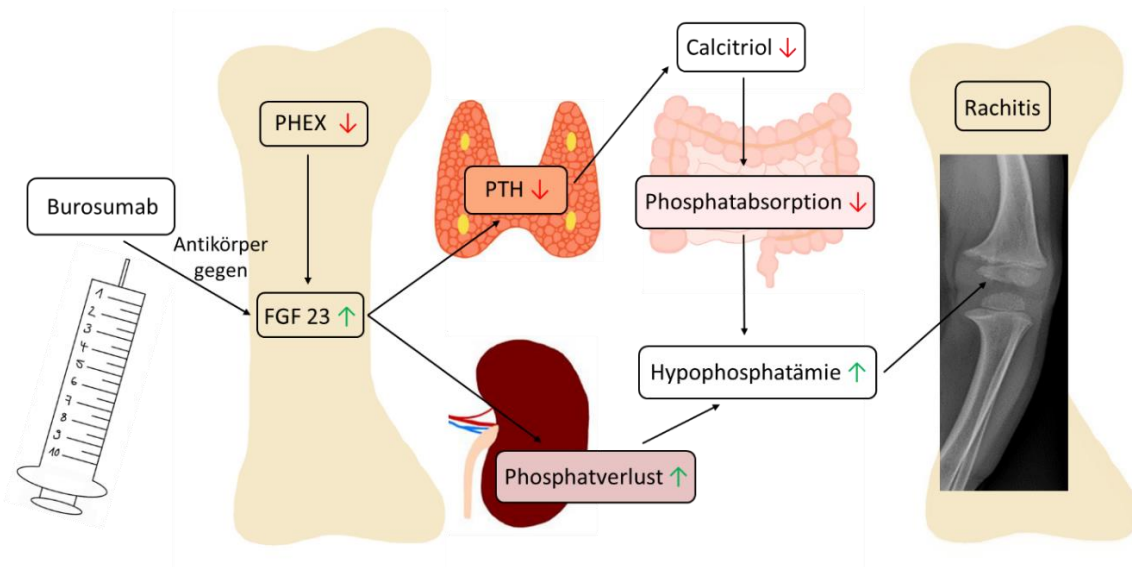


Abbildung 5: Pathophysiologie der XLH mit Angriffspunkt des Burosumab an FGF 23, modifiziert nach Beck-Nielsen et al. [23]. Calcitriol = 1,25-Dihydroxy-Vitamin D.

Als neue Therapieoption gibt es das seit April 2018 in Deutschland über die EMA erstmalig zugelassene Medikament Burosumab. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen das vermehrt gebildete FGF 23 [41]. Die renale Reabsorption von Phosphat und die Phosphatkonzentration im Blut steigen dadurch. Außerdem hat Burosumab einen kurzfristigen positiven Einfluss auf das Körperlängenwachstum und kann die Schwere der Rachitis reduzieren [41].

Die empfohlene Dosierung des Burosumab liegt zwischen 0,4 und 0,8 mg Burosumab pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten. Burosumab wird alle zwei Wochen subkutan verabreicht und die Dosis wird anhand der erhobenen Serumphosphatwerte angepasst, wobei ein Phosphatwert am unteren Ende des Normalbereichs angestrebt wird [41]. Bei der Umstellung von der Standardmedikation auf Burosumab muss mindestens sieben Tage vor der erstmaligen Injektion des Burosumab die orale Phosphat- und Calcitriolsubstitution abgesetzt werden [42].

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Behandlung in Zusammenhang stehend betrachtet wurden, traten bei Behandlung mit Burosumab häufiger auf als unter konventioneller Therapie [43].

Häufig beobachtete unerwünschte Wirkungen des Burosumab sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Armen und Beinen [41].

Außerdem gibt es noch keine Studien zur Häufigkeit des Auftretens von Nephrokalzinosen unter der Behandlung mit Burosumab. Man verspricht sich jedoch durch die gesteigerte Phosphatreabsorption und die dadurch reduzierte Phosphatausscheidung ein geringeres Nephrokalzinose-Risiko, da das Risiko für intratubuläre Phosphat- und Calciumablagerungen in der Niere sinkt.

Ursächlich für das erhöhte Nephrokalzinose-Risiko unter der Standardtherapie ist die bei der Standardtherapie mehrmals täglich notwendige Einnahme des Phosphats, durch die es zu Peaks des Serumlevels des Phosphats kommt, wobei der Phosphatspiegel kurzfristig über dem Normbereich liegt. Dadurch kommt es zu einer Ausschüttung von Parathormon, was wiederum eine Freisetzung von Calcium aus dem Knochen verursacht. Durch die Freisetzung des Calciums kann es zu einer Akkumulation des Calciums in der Niere kommen, was schlussendlich zu einer iatrogenen Nephrokalzinose führen kann.

Unter der Burosumab-Therapie kommt es jedoch nicht zu solchen Phosphatpeaks, sondern der Phosphatspiegel wird konstant auf einem Level im unteren Normbereich des Phosphats gehalten. Dies würde für den Vorzug der Burosumab-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie sprechen.

Bisher ist jedoch unklar, welche Patientengruppen von der neuen Therapie mit Burosumab und welche eher von der Standardtherapie profitieren.

2.7.2 Orthopädische Therapieoptionen

Als orthopädische Behandlungsoption gibt es die operative Korrektur der Knochenverformungen, beispielsweise durch korrektive Osteotomien und temporäre Hemiepiphysiodesen [44]. Ziel der verschiedenen Operationsverfahren ist dabei die Wiederherstellung der normalen Knochen- und Gelenkanatomie.

Bei der Osteotomie erfolgt eine Durchtrennung des Knochens mit einer anschließenden Osteosynthese. Dabei ist eine Achskorrektur in drei Ebenen möglich.

Zur Stabilisierung nach der korrektiven Operation werden externe Fixateure, wie der Ilizarov Fixateur und der Taylor Spatial Frame Hexapod-Ringfixateur, aber auch Kirschner-Drähte genutzt. Alternativ erfolgt eine intramedulläre Nagelung, um die Stabilität zu garantieren [45].

Komplikationen der Osteotomie können verspätete oder nicht-vollständige Heilung, wiederkehrende Verformungen, Nervenlähmungen und tiefe intramedulläre Infektionen sein [46]. Eine Osteotomie sollte stets die letzte Option sein, nachdem die anderen medikamentösen und orthopädischen Behandlungsoptionen voll ausgeschöpft wurden. Bei XLH Patienten werden bevorzugt temporäre Hemiepiphysiodesen durchgeführt. Diese können in Kombination mit der Nutzung von eight-Plates Verformungen wachstumsgesteuert korrigieren (siehe Abb. 6). Vorteilhaft ist dieses Verfahren, da im wachsenden Knochen durch temporäre Hemiepiphysiodesen große operative Eingriffe, wie Osteotomien verhindert werden [47].

Trotzdem treten bei fünf Prozent der Patienten mit temporären Hemiepiphysiodesen Komplikationen wie Überkorrekturen, Beinlängenunterschiede, das Zurückkehren der Verformung oder Infektionen auf [47].



Abbildung 6: Darstellung der Versorgung beider distaler Femora und der rechten proximalen Tibia einer Patientin mit XLH und deutlicher Beinfehlstellung mit einer temporären Hemiepiphysiodese durch eight-Plates

Quelle: Kinderradiologie der Uniklinik Köln

2.8 XLH und Muskelfunktion

Neben den oben beschriebenen Knochenstoffwechselveränderungen zeigen Patienten mit XLH auch Veränderungen der Muskulatur (Muskelfunktion). Im Vergleich zu gesunden Kindern zeigen Patienten mit XLH eine normale Muskelgröße, jedoch eine geringere Muskeldichte auf, was zu einer reduzierten Muskelqualität und -quantität führt [48]. Die geringere Muskeldichte ist vermutlich durch eine höhere Muskel-Fettinfiltration bedingt [48,49].

Ein Muskelfunktionsdefizit wurde vor allem in den unteren Extremitäten festgestellt [50]. Kinder mit wenig verformten Beinen haben zwar deutlich bessere Ergebnisse bei Muskelfunktionstests als Kinder mit stark verformten Beinen, schneiden im Vergleich zu gesunden Kindern jedoch trotzdem schlechter ab [48]. Sowohl die Muskelkraft als auch die Muskelleistung sind gegenüber gesunden Kindern reduziert [48]. Es ist anzunehmen, dass die veränderte Muskelqualität in Kombination mit den Deformierungen der Extremitäten zu einer Reduktion der Muskelfunktion führt. Bis dato wird dies jedoch nicht in der Therapie der XLH berücksichtigt.

2.9 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Mithilfe verschiedener, in der klinischen Routine bei Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis eingesetzter, Messinstrumente zur Analyse der Muskelleistung und Muskelkraft sollen folgende Fragestellungen überprüft werden:

Hauptfragestellung:

Wie verhält sich die im Zweibeinsprung gemessene Muskelleistung von Kindern mit XLH, insbesondere vor dem Hintergrund der Medikamentenumstellung von der Standardtherapie zur modernen Therapie mit Burosumab, im Vergleich zu gesunden Kindern?

Nebenfragestellungen:

- Verändern sich im Rahmen der Medikamentenumstellung weitere Parameter, die die Muskelfunktion beschreiben, wie die Muskelkraft und die Balance?
- Inwieweit verändern sich die erhobenen Laborwerte im Rahmen der Medikamentenumstellung?
- Verändern sich die Größenzunahme und der BMI durch die Medikamentenumstellung?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

In der „Spezialambulanz für seltene Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems im Kindes- und Jugendalter“ der Universitätsklinik Köln werden circa 15 Kinder mit der seltenen Erkrankung der hypophosphatämischen Rachitis behandelt. Die Kinder werden alle drei Monate in der Ambulanz für eine klinische Untersuchung, eine Auxologie und die Bestimmung der Laborparameter vorgestellt. Zusätzlich erfolgt bei der Jahresuntersuchung und im Rahmen von Medikamentenumstellungen eine Muskelfunktionsdiagnostik.

Es wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert, da es sich um eine Auswertung der in der klinischen Routine erhobenen Daten handelt.

3.2 Messzeitpunkte

Die nachfolgenden Messungen wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. x1 beschreibt den Messzeitpunkt vor der Medikamentenumstellung auf Burosumab. Zu diesem Zeitpunkt wurden alle Kinder mit der Standardmedikation behandelt. Der Zeitpunkt x2 wurde so gewählt, dass zu diesem Zeitpunkt kein Medikament Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse hat, was dadurch möglich war, dass die Standardmedikation pausiert wurde, bevor mit dem FGF 23-Antikörper Burosumab gestartet wurde. Zwischen den Zeitpunkten x1 und x2 lagen eine bis vier Wochen. Die Zeitpunkte x3 und x4 stellen den Einfluss des Burosumab auf die Muskelkraft dar. Wobei der Zeitpunkt x3 den kurzfristigen Effekt des Burosumab nach einem Zeitraum von drei Monaten nach erstmaliger Burosumabgabe abbildet und x4 den längerfristigen Effekt nach einem Jahr Burosumabtherapie.

Insgesamt wurden die Kinder durchschnittlich circa 14 Monate lang beobachtet.

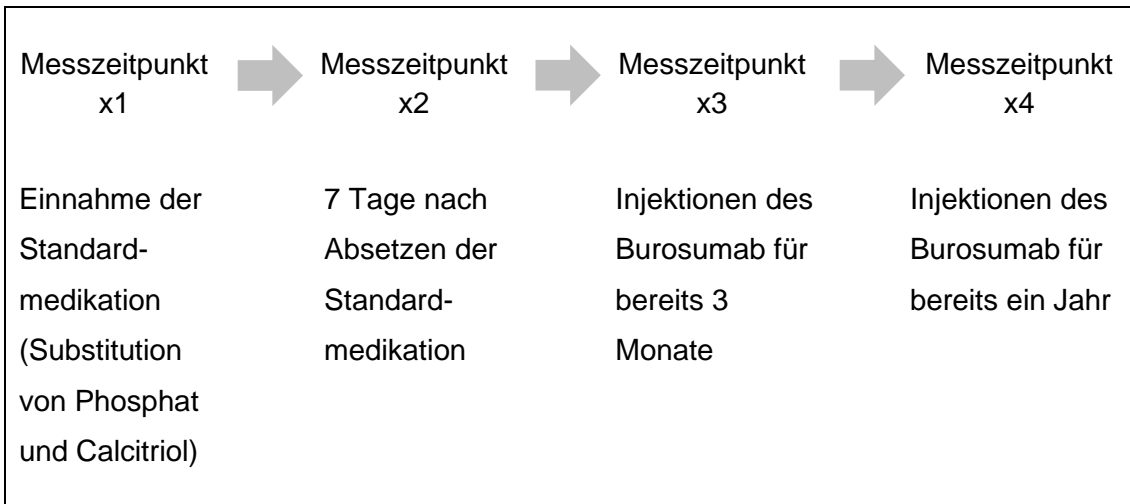


Abbildung 7: Überblick über die ausgewählten Messzeitpunkte

3.3 Messinstrumente

Zur Darstellung und Auswertung der Bewegungseinschränkungen der XLH-Patienten wurden die Muskelkraft und die Muskelleistung im Rahmen der klinischen Routine getestet.

Folgende Messinstrumentarien wurden dafür verwendet:

3.3.1 Leonardo Mechanography Ground Reaction Force Platform (GRFP)

Bei der Leonardo Mechanograph® GRFP der Novotec Medical GmbH handelt es sich um eine Sprungmessplatte mit Dehnungsrezeptoren, die Bodenreaktionskräfte bei verschiedenen Bewegungsabläufen messen kann. Dabei werden die physikalischen Basismessgrößen Kraft, Zeit und Geschwindigkeit erhoben. Mit Hilfe dieser Basisgrößen können über die dazugehörige Leonardo Mechanography Software (Leonardo Mechanography v 4.4.b03.19 - Research Edition) weitere Messwerte, wie die Leistung und Sprunghöhe der Patienten errechnet werden. Die Messwerte können mit altersspezifischen Normwerten verglichen werden.

Die Patienten haben als Bestandteil der Untersuchungen der klinischen Routine auf der Sprungmessplatte die vier folgenden Bewegungsabläufe durchgeführt:

1. Zweibeinsprung maximaler Höhe: single 2 Leg Jump: s2LJ (siehe auch exemplarisch Abb. 8):

Für diese Messung soll das Kind mit beiden Beinen und einer natürlichen Ausholbewegung so hoch wie möglich von der Plattform abspringen und mit dem Vorderfuß wieder auf der Plattform landen. Anschließend soll es ruhig stehen. Das Kind hat drei Versuche, um einen Sprung mit maximaler Höhe zu zeigen. Der Versuch mit der größten Sprunghöhe bei korrekter Durchführung wird anschließend ausgewertet.

Beim Zweibeinsprung werden die maximale absolute Kraft (F_{s2LJ}) und die Sprunghöhe gemessen. Zusätzlich werden die maximale Geschwindigkeit (v_{s2LJ}), die maximale gewichtsbezogene relative Leistung ($P_{rel_{s2LJ}}$) und der Esslinger Fitness Index (EFI_{s2LJ}), sowie die Leistung (P_{s2LJ}) des Sprungs errechnet.

Die Ziele des Tests sind erstens die Beurteilung der interindividuellen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen über den E.F.I. (ein Wert von 100 % entspricht dem statistischen Mittelwert der Referenzgruppe) und zweitens das Aufdecken von Kraftminderungen und Asymmetrien zwischen linkem und rechtem Bein.

2. Aufstehetest: Chair Rising Test: CRT:

Das Kind sitzt auf einer Bank, die sich auf der Plattform befindet. Die Höhe der Bank wird so eingestellt, dass sich Hüft- und Kniegelenk des Kindes beim Sitzen jeweils in einer Beugung von 90 Grad befinden.

Bei dem Test soll das Kind so schnell wie möglich vollständig aufstehen, bis die Knie durchgestreckt sind, und sich anschließend vollständig hinsetzen. Dieser Ablauf wird direkt hintereinander fünfmal wiederholt.

Dabei erfolgt eine Messung der absoluten und relativen Leistung (P_{CR} und $P_{rel_{CR}}$) beider Beine gemeinsam und einzeln. Außerdem wird die Gesamtzeit der fünf Versuche und die durchschnittliche Zeit pro Test erfasst (av. time per test_{CR}).

Es werden zwei Durchgänge gemessen, von denen der Durchgang ausgewertet wird, bei dem die höhere maximale Leistung und höhere Geschwindigkeit gezeigt wird.

Ziel des Tests ist die Aufdeckung von Gleichgewichts- und Balancestörungen, asymmetrischen Bewegungsmustern, sowie Kraftminderungen.

3. Mehrfacher Einbeinsprung: multiple 1 Leg Jump: m1LJ:

Für die Messung soll das Kind je acht bis neun Mal einbeinig mit dem Vorfuß so fest und schnell wie möglich abspringen, landen und direkt wieder abspringen. Das Abspringen soll mit maximaler Kraft erfolgen.

Dabei erfolgen die Messungen der absoluten Kraft (F_{m1LJ}) und der Leistung (P_{m1LJ}), der relativen gewichtsbezogenen Leistung ($P_{rel_{m1LJ}}$) und der durchschnittlichen Sprunghöhe (h_{m1LJ}).

Ziel der Messung ist die Quantifizierung von Asymmetrien des Bewegungsablaufes und die Aufdeckung von Kraftminderungen und Bewegungsdefiziten. Außerdem wird die Maximalkraft bestimmt.

4. Balance-/Gleichgewichtstest: Balance Test: BT:

Das Kind steht mit beiden Füßen auf der Plattform und soll über eine definierte Zeit von zehn Sekunden so ruhig wie möglich stehen. Der Test wird insgesamt viermal durchgeführt, davon zweimal mit geschlossenen und zweimal mit offenen Augen. Es erfolgt eine Messung der Bewegung des Körpers (rel. Pathlength_{BT}). Eine kurze relative Pathlength entspricht dabei einer guten Balance.

Ziel des Tests ist das Aufdecken von Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsschwierigkeiten und Standunsicherheiten.

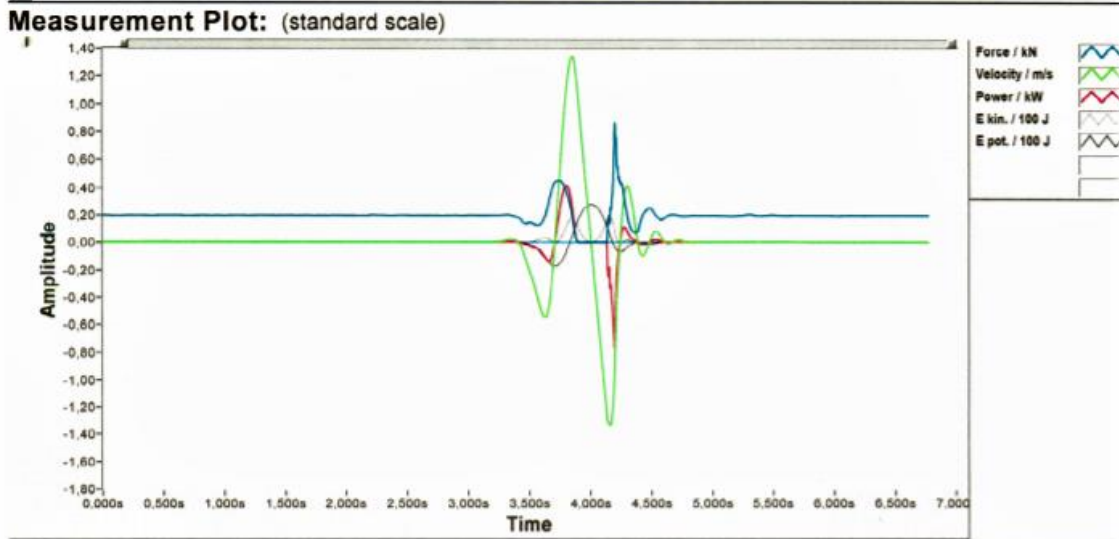
Einen Überblick über die verwendeten Abkürzungen der Messwerte der Leonardo Ground Reaction Force Platform gibt die Tabelle 3.

Abkürzung	Einheit	Messwert
F max	kN	Maximale absolute Kraft
V max	m/s	Maximale Geschwindigkeit
P max	kW	Maximale absolute Leistung
Prel	W/kg	Maximale gewichtsbezogene Leistung
E.F.I.	%	Esslinger Fitness Index
Rel. Pathlength	mm/s	Bewegung des Körpers
av. time per test	sec	Durchschnittliche Zeit pro Test
h	m	Sprunghöhe

Tabelle 3: Überblick über die Abkürzungen der mithilfe der Leonardo Ground Reaction Force Platform erhobenen Messwerte

Abbildung 8 zeigt exemplarisch die Ergebnisse des Zweibeinsprungs eines Patienten. Die wichtigsten Parameter, die beim Zweibeinsprung erhoben werden, sind der E.F.I., die relative (gewichtsbezogene) maximale Leistung und die maximale Kraft.

Patient	Patient ID: L003838	Test Type: single Two Leg Jump (s2LJ)
	Last Name: xxxxx	Test No.: 25103
	First Name: xxxxx	Test Date: 19.12.2018
	Gender: male	: 12:40:56
	Date of Birth: 05.01.2013	Test Details:



Detailed Data:

Body Mass	E.F.I.	Age	V max	Height min	Jump Height
19,9 kg	69 %	5	1,34 m/s	- 0,09 m	0,14 m

Esslinger Fitness Index (E.F.I.) **EFI: 69% -2,22SD** PwrAge: 3

rel. Power / W/kg vs Age / Years

F max tot	P max tot
0,45 kN	0,41 kW
F max L	P max / kg
0,26	20,74 W/kg
F max R	p t1..t3
0,20	37,7 Ns
diff. Fmax	diff. p
24,19	11,00
av. F tot t2..t3	RFD t1..t2
0,39 kN	3,0 kN/s
F max tot rel	h max / h min
2,31 * Fg	159,7 %

F. Efficiency **75 %**

Abbildung 8: Beispielmessung eines Patienten beim Zweibeinsprung, SD bezeichnet den alters- und geschlechtsspezifischen SD-Score.

3.3.2 Handkraftmesser MAP

Es erfolgt eine isometrische Handkraftmessung der nicht-dominanten Hand (Maximal Isometric Grip Force, MIGF).

Für die Untersuchung der Patienten mit XLH wurde das Modell MAP 80K1S des Herstellers KERN & SOHN und ein Federeinsatz von 20 kg verwendet. Im Spitzenwert-Modus (PEAK) zeigt der Handkraftmesser nach Beendigung des Messvorgangs den Spitzenwert der Kraft an.

Während der Untersuchung wird der Handkraftmesser von den Kindern frei in der Hand gehalten. Abwechselnd wird mit der rechten und linken Hand der Handkraftmesser bedient, wobei die Kinder so fest wie möglich drücken sollen. Ausgewertet werden jedoch standardmäßig nur die Werte der nicht-dominanten Hand. Die Messung aus drei Versuchen, bei der der höchste Spitzenwert der nicht-dominanten Hand erreicht wird, wird nachfolgend für die Einschätzung der Maximalkraft der Kinder verwendet.

3.3.3 Messung der Laborparameter

Es erfolgt die Darstellung von vier ausgewählten Laborparametern, die für die Beurteilung des Verlaufs der XLH als entscheidend betrachtet werden. Dies sind die alkalische Phosphatase (AP), das Phosphat, das Parathormon (PTH) und das 25-OH-Vitamin D (25-Hydroxycholecalciferol). Die Laborparameter wurden routinemäßig erhoben und im Labor standardisiert ausgewertet.

3.3.4 Erfassung der auxologischen Parameter

Das Körpergewicht des bekleideten Patienten wird von der Leonardo Mechanography Ground Reaction Force Platform gemessen. Die Messung der Körpergröße erfolgt am aufrecht stehenden, maximal Socken tragenden Patienten an einem geeichten Stadiometer. Aus den beiden Werten lässt sich der Body-Mass-Index (BMI) berechnen:

$$BMI \left(\frac{kg}{m^2} \right) = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

3.4 Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit

Um Objektivität zu gewährleisten, wurde bei allen Kindern derselbe Untersuchungsablauf zugrunde gelegt, in denselben Räumlichkeiten gearbeitet und Ablenkung durch Eltern, Geschwisterkinder und sonstige Faktoren möglichst weitgehend minimiert. Außerdem wurden alle Untersuchungen von maximal drei verschiedenen Untersuchern durchgeführt, von denen die Kinder standardisierte Anweisungen zum Ablauf der Tests erhalten haben.

Das ursprüngliche Konzept der Sprungmechanik besteht darin, eine objektive, reproduzierbare, aber einfach und schnell anzuwendende Quantifizierung verschiedener Aspekte der menschlichen Bewegung zu ermöglichen [51].

Die gute Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse wurde bereits in anderen Studien untersucht. Für keinen der Parameter wurden systematische Unterschiede zwischen den Tests und Wiederholungstests gefunden, was darauf hindeutet, dass die Gewöhnung an die Testverfahren, der Lerneffekt, eine untergeordnete Rolle spielt [52,53].

Auch die Untersuchung der Handkraft ist eine einfache und gut etablierte Methode zur Quantifizierung der maximalen Kraft [54]. Spezifisch zum Handkraftmessgerät MAP des Herstellers KERN & SOHN gibt es bisher keine Studien über die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen. Bei vergleichbaren untersuchten Geräten wie dem Lode-Dynamometer und dem Martin-Vigrometer konnte jedoch eine zuverlässige Messung der Griffstärke von Kindern gezeigt werden [55].

3.5 Statistische Methoden

Deskriptive statistische Parameter wurden für alle Probanden berechnet. Die erhobenen Messwerte wurden anhand der Daten der Referenzpopulationen mit Hilfe der nachfolgenden Formel in alters- und geschlechtsspezifische Standard Deviation Scores (SD-Score) umgewandelt:

$$SD - Score = \frac{Messwert - Referenzwert}{Standardabweichung}$$

Für die GRFP waren teilweise Referenzwerte in der Software (Leonardo Mechanography v 4.4.b03.19 - Research Edition) hinterlegt. Aus den hinterlegten Referenzwerten konnten altersspezifische Referenzwerte mithilfe linearer Interpolation berechnet werden. Die Formel dafür lautet:

$$altersspez. Referenzwert = \frac{Referenzwert y2 - Referenzwert y1}{Alter x2 - Alter x1} \times (Alter spez. - Alter x1)$$

Y1 und x1 beschreiben dabei beispielsweise das Alter 5 Jahre und den entsprechenden Referenzwert, y2 und x2 das Alter 6 Jahre und den entsprechenden Referenzwert. Der altersspezifische Referenzwert für beispielsweise das Alter 5,67 kann so berechnet werden. Auf diese Weise wurden altersspezifische Referenzwerte für die Parameter $Prel_{s2LJ}$ und EFl_{s2LJ} des Zweibeinsprungs, sowie für $Prel_{CRT}$ des Chair Rising Tests berechnet.

Zusätzlich wurde für weitere Parameter, für die keine aktuellen Referenzwerte in der Software hinterlegt waren, die Studie von Busche et al. [51] herangezogen.

Busche et al. haben ihre Referenzwerte für den Zweibeinsprung, Chair Rising Test und den Einbeinsprung durch Untersuchungen an 868 gesunden, deutschen Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 19 Jahren erhoben. Die Untersuchungen wurden mit der Leonardo Mechanograph® GRFP der Novotec Medical GmbH durchgeführt.

Mit den angegebenen alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten für $Frel_{s2LJ}$ des Zweibeinsprungs und der $av. time per test_{CR}$ des Chair Rising Tests konnten anschließend die SD-Scores berechnet werden.

Eine Auswertung des mehrfachen Einbeinsprungs ist nicht als Vergleich der Mittelwerte in Bezug auf Veränderungen zu den vier Messzeitpunkten erfolgt, da zu viele Kinder den Test nicht durchführen konnten. Es werden im Folgenden die beiden Einzelverläufe der Kinder dargestellt, denen es möglich war, den Einbeinsprung zu allen Messzeitpunkten durchzuführen.

Da für den Balance Test momentan noch keine Referenzwerte vorhanden sind, wurde ein Vergleich der absoluten Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten durchgeführt.

Für die MIGF der Handkraftmessung wurden Referenzwerte von Rauch et al. [54] für weitere Berechnungen hinzugezogen. Rauch et al. haben ihre Referenzwerte bei 315 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 19 Jahren erhoben und für die Messungen ein Jamar Dynamometer genutzt.

Ebenso wurden für die AP und das Phosphat alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte genutzt, um einen Vergleich der Patienten zu gesunden Kindern über SD-Scores zu ermöglichen. Als Referenz wurden nicht die klinikinternen Referenzwerte gewählt, da diese einen Referenzbereich für die gesamte Kindheit angeben. Stattdessen wurden als Referenzwerte für das Phosphat die Referenzwerte von Thomas [16] gewählt, der altersspezifische Referenzwerte bereitstellt.

Für die Berechnung der SD-Scores der AP wurden die Referenzwerte von Zierk et al. [56] herangezogen, die die altersbedingten Schwankungen im Verlauf der Kindheit und Jugend wiedergeben. Für die Erstellung der Perzentilenkurven analysierten Zierk et al. insgesamt 361.405 Proben von 124.440 Patienten aus sechs deutschen Tertiärversorgungszentren und von einem deutschen Labordienstleister, die zwischen 2004 und 2015 im Rahmen der klinischen Routine bei den Patienten erhoben wurden. Für das 25-OH-Vitamin D und die PTH wurde eine Darstellung der absoluten Werte über den Mittelwert und die Spannweite gewählt, die ebenfalls mit Referenzwerten verglichen werden können. Für das 25-OH-Vitamin D wurden die Referenzwerte von Munns et al. herangezogen, um zwischen einem suffizienten, insuffizienten und mangelhaften Vitamin D Status zu unterscheiden [57]. Als Referenzwerte für die PTH wurden die klinikinternen Referenzwerte des Zentrallabors der Universitätsklinik Köln gewählt [58].

Die Größe und der BMI wurden mithilfe der Referenzdaten von Kromeyer-Hauschild et al. [59] in alters- und geschlechtsspezifische SD-Scores umgewandelt.

Kromeyer-Hauschild et al. haben ihre Berechnungen für die Perzentilen basierend auf den Körperhöhen- und Körpergewichtsdaten von 17.147 Jungen und 17.275 Mädchen im Alter von 0 – 18 Jahren durchgeführt.

Für die Betrachtung der Größe und des BMI wurde sich auf die Auswertung der Messzeitpunkte x1 und x4 beschränkt.

Die berechneten SD-Scores wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 26) auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk getestet. Anschließend wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben getestet, ob sich die SD-Scores zwischen den Messzeitpunkten signifikant unterscheiden. Alle t-Tests wurden als zweiseitige Tests durchgeführt und $p < 0,05$ als signifikant erachtet.

Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet, um die abhängigen Stichproben auf Unterschiede zu testen. Hierbei wurde ebenfalls $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

Die graphischen Darstellungen der Einzelverläufe wurden mit Excel (Microsoft® Excel® 2016) erstellt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Probanden

Insgesamt wurden neun Mädchen (Durchschnittsalter 9,02 Jahre, [4,89 -13,44]) und fünf Jungen (Durchschnittsalter 7,71 Jahre, [2,07-16,44]) untersucht. Von den 14 Kindern wurde bei 12 Kindern im beobachteten Untersuchungszeitraum eine Medikamentenumstellung von der Standardmedikation zu Burosumab durchgeführt. Je ein Junge und ein Mädchen wurden weiterhin mit der Standardmedikation behandelt (Pat. 002 und Pat. 005). Eine Patientin erhielt zwischenzeitlich aufgrund der Belastung durch die wiederkehrenden Injektionen (Nadelphobie) statt Burosumab erneut die Standardmedikation, wurde anschließend jedoch wieder auf Burosumab umgestellt (Pat. 009). Bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie mit Burosumab zwischen den Messzeitpunkten x3 und x4 beendet (Pat. 011). Die Indikation für die Beendigung der Therapie stellte ein ausbleibendes Wachstum dar.

Eine Übersicht über die erhobenen Patientencharakteristika zum Beginn des Untersuchungszeitraumes gibt folgende Tabelle:

	w	m
Anzahl (n) [%]	9 [64,29]	5 [35,71]
Alter (Jahre) [Range]	9,02 [4,89 -13,44]	7,71 [2,07-16,44]
Größe (cm) [SDS]	122,58 [-2,16]	111,24 [-2,6]
BMI (kg/m ²) [SDS]	20,38 [1,23]	19,67 [1,21]

Tabelle 4: Patientencharakteristika mit Angabe des aus den Messwerten berechneten Mittelwertes, der Range und des SD-Scores ($SDS = \frac{\text{Messwert} - \text{Referenzwert}}{\text{standardabweichung}}$).

4.2 Burosumab-Injektionen: Dosierung und Häufigkeit

Alle Patienten, die mit Burosumab behandelt wurden, erhielten die subkutanen Injektionen in einem 14-tägigen Intervall.

Es erfolgte die Dosierung des Burosumab angepasst an die erhobenen Serumphosphatwerte.

Bei den eingeschlossenen Patienten lag die Dosierung zum Messzeitpunkt x3 durchschnittlich bei 0,70 mg/kg Körpergewicht [0,40 – 1,90 mg/kg KG] und zum Messzeitpunkt x4 bei 0,86 mg/kg Körpergewicht [0,42 – 1,45 mg/kg KG].

Damit lag die verabreichte Menge des Burosumab zum Teil oberhalb der empfohlenen Dosis von 0,4 - 0,8 mg/kg Körpergewicht.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Dosierungen des Burosumab zu den Messzeitpunkten x3 und x4.

Pat.	sex	Burosumab	Menge Burosumab in mg/kg KG x3	Menge Burosumab in mg/kg KG x4
001	w	1	1,08	1,12
002	w	0		
003	w	1	0,65	0,65
004	w	1	0,40	0,57
005	m	0		
006	w	1	0,56	0,90
007	w	1	0,45	0,42
008	w	1	0,66	1,21
009	w	1	Standard	0,80
010	m	1	1,90	1,45
011	m	1	0,40	*
012	m	1	0,54	0,73
013	w	1	0,69	0,69
014	m	1	0,38	0,89
Mittelwerte			0,70	0,86

Tabelle 5: Darstellung der Dosierung des Burosumab in mg/kg Körpergewicht zu den Messzeitpunkten x3 und x4.

Burosumab 1 (= Medikation mit Burosumab), Burosumab 0 (= Einnahme der Standardmedikation); Standard = zwischenzeitliche Einnahme der Standardmedikation zu diesem Zeitpunkt; * (= Absetzen des Burosumab aufgrund von fehlendem Wachstum).

4.3 Messzeitpunkte

Obwohl jeweils vier Messzeitpunkte pro Patient geplant waren, war dies in der Umsetzung in der klinischen Routine nicht immer möglich, sodass schlussendlich zum Messzeitpunkt x1 Ergebnisse von 9 Patienten, zum Messzeitpunkt x2 ebenfalls Ergebnisse von 9 Patienten, zum Messzeitpunkt x3 Ergebnisse von 10 Patienten und zum Messzeitpunkt x4 Ergebnisse von 11 Patienten erhoben werden konnten.

Neben der Nichteinhaltung von Terminen, war auch das teilweise zu geringe Alter für die Durchführung der geplanten Untersuchungen sowie die seltenere Untersuchung von Patienten, die keine Medikamentenumstellung erhalten haben, ursächlich für die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen.

Im Folgenden werden ausgewählte, für die Fragestellung richtungsweisende Ergebnisse abgebildet.

4.4 Muskelleistung

4.4.1 Zweibeinsprung

Die Untersuchung der Muskelleistung der an XLH erkrankten Patienten beim Zweibeinsprung im Vergleich zu nicht-betroffenen Kindern erfolgte über die Darstellung des E.F.I.. Der E.F.I. dient der Beurteilung der interindividuellen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen, wobei ein Wert von 100 % dem statistischen Mittelwert der Referenzgruppe entspricht. Es fand jeweils eine Darstellung des durchschnittlichen E.F.I. und des Minimums und Maximums des erreichten E.F.I. der Kinder zu den verschiedenen Messzeitpunkten statt.

Der E.F.I. zum Messzeitpunkt x1 betrug durchschnittlich 67,11 %, wobei mindestens ein Wert von 40 % und maximal ein Wert von 81 % erreicht wurde.

Zum Messzeitpunkt x2 betrug der E.F.I. durchschnittlich 61,25 %, wobei mindestens ein Wert von 41 % und maximal ein Wert von 83 % erreicht wurde.

Zum Messzeitpunkt x3 betrug der E.F.I. durchschnittlich 66 %, wobei mindestens ein Wert von 48 % und maximal ein Wert von 84 % erreicht wurde.

Zum Messzeitpunkt x4 betrug der E.F.I. durchschnittlich 71,64 %, wobei mindestens ein Wert von 45 % und maximal ein Wert von 98 % erreicht wurde.

Abbildung 9 zeigt graphisch die individuellen Verläufe des E.F.I. in Prozent zu den vier Messzeitpunkten beim Zweibeinsprung.

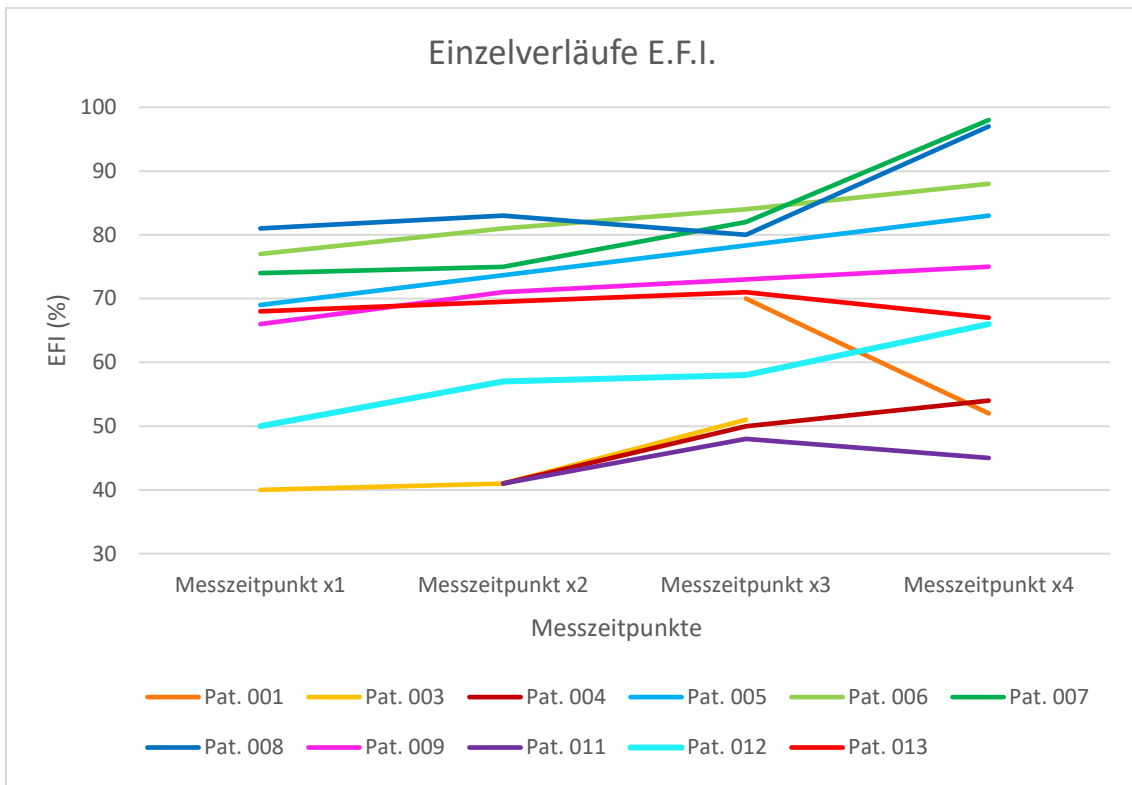


Abbildung 9: Darstellung der individuellen Verläufe des E.F.I. in Prozent zu den vier Messzeitpunkten beim Zweibeinsprung adaptiert an die Alters- und Geschlechtsbezogene Referenz. Ein E.F.I. von 100 % entspräche dem alters- und geschlechtsbezogenen Mittelwert von gesunden Kindern.

Außerdem erfolgte eine Analyse der gezeigten maximalen gewichtsbezogenen Muskelleistung der Kinder beim Zweibeinsprung und beim Chair Rising Test zu den verschiedenen Messzeitpunkten, um etwaige Einflüsse der Medikation auf die Muskelleistung darstellen zu können.

Es erfolgte die Analyse der SD-Scores der relativen Leistung beim Zweibeinsprung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk. Die SD-Scores der Stichproben zu den Messzeitpunkten x2, x3 und x4 waren normalverteilt ($p_{x2} = 0,164$, $p_{x3} = 0,205$, $p_{x4} = 0,870$), die Stichprobe zum Messzeitpunkt x1 jedoch nicht ($p_{x1} = 0,034$). Daher erfolgte anschließend ein Vergleich der Mittelwerte über den Wilcoxon-Test. Dabei zeigte sich bei einem Großteil der verglichenen Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied der SD-Scores der Leistung beim Zweibeinsprung ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,028$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,046$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,018$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,018$). Eine Ausnahme bildete der Vergleich der Mittelwerte der SD-Scores zu den Messzeitpunkten x2 und x3, beziehungsweise x3 und x4 die sich nicht signifikant voneinander unterschieden ($p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,063$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,327$).

4.4.2 Chair Rising Test

Zunächst wurden die SD-Scores der relativen Leistung beim Chair Rising Test zu den verschiedenen Messzeitpunkten mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet. Alle SD-Scores der Stichproben waren normalverteilt ($p_{x1} = 0,129$, $p_{x2} = 0,289$, $p_{x3} = 0,262$, $p_{x4} = 0,933$).

Daher wurde sich anschließend für einen Vergleich der Mittelwerte der SD-Scores für einen t-Test bei verbundenen Stichproben entschieden. Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,665$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,182$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,72$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,272$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,996$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,797$).

Zusätzlich erfolgte aufgrund der geringen Stichprobengröße ein Vergleich der Mittelwerte mittels Wilcoxon-Test. Die Ergebnisse des t-Tests bei verbundenen Stichproben konnten durch den Wilcoxon-Test bestätigt werden. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der SD-Scores zu den verschiedenen Messzeitpunkten gesehen werden ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,893$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,138$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,753$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,173$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,753$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,866$).

Abbildung 10 stellt die individuellen Verläufe der maximalen gewichtsbezogenen Leistung beim Chair Rising Test zu den vier Messzeitpunkten graphisch dar.

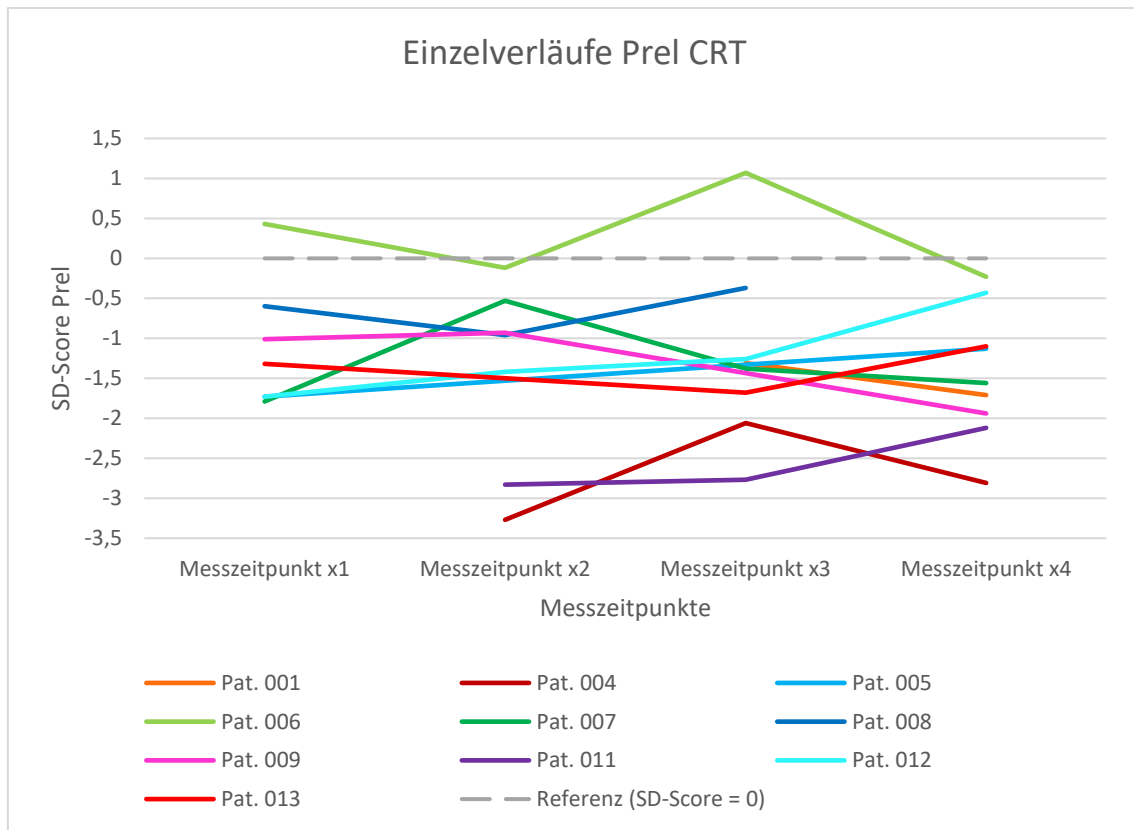


Abbildung 10: Individuelle Verläufe der maximalen gewichtsbezogenen Leistung beim Chair Rising Test durch Angabe der alters- und geschlechtsspezifischen Standard Deviation Scores (SD-Scores). Die alters- und geschlechtsspezifische Referenz hat einen SD-Score von 0 für gesunde Kinder.

Zusätzlich zur Betrachtung der relativen Leistung wurde auch die durchschnittliche Zeit pro Test beim Chair Rising Test betrachtet, die ebenfalls einen Indikator für die Abschätzung der Leistung darstellt.

Zunächst wurden die Stichproben mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet. Die Stichproben x1, x3 und x4 waren normalverteilt ($p_{x1} = 0,176$, $p_{x3} = 0,694$, $p_{x4} = 0,177$), die Stichprobe x2 jedoch nicht ($p_{x2} = 0,042$). Daher wurden die Stichproben anschließend mithilfe des Wilcoxon-Tests auf Unterschiede untersucht.

Der Wilcoxon-Test ergab keine signifikanten Unterschiede für einen Großteil der Messzeitpunkte ($p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,715$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,753$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,225$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,753$).

Einen signifikanten Unterschied zeigten jedoch die Vergleiche der Messzeitpunkte x1 und x2 ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,043$) sowie x1 und x4 ($p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,043$).

In Abbildung 11 sind die individuellen Verläufe der durchschnittlichen Zeit pro Test graphisch dargestellt.

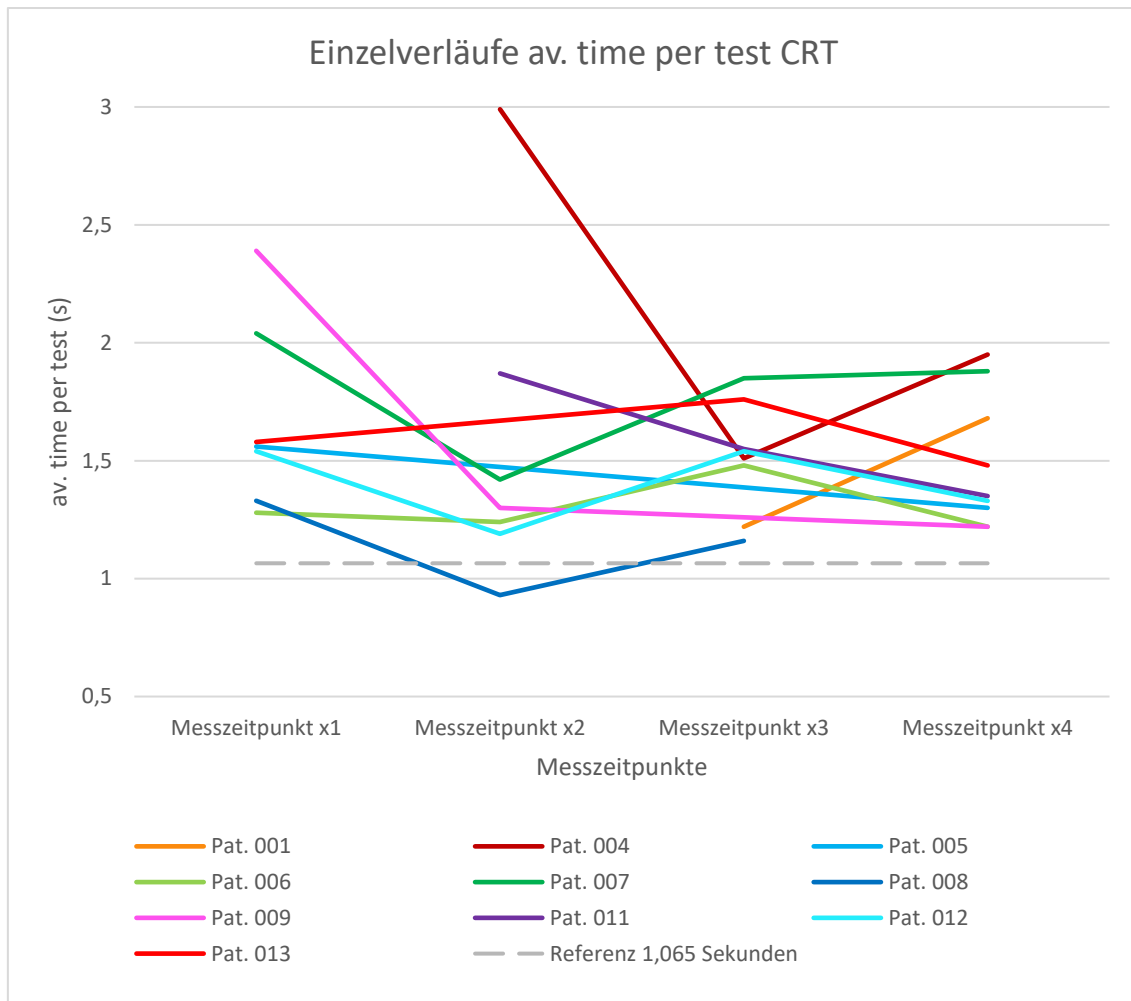


Abbildung 11: Darstellung der individuellen Verläufe der durchschnittlichen Zeit pro Test beim Chair Rising Test mit Angabe der Referenz von 1,065 Sekunden pro Testdurchlauf [51].

Bei Betrachtung der Einzelverläufe fällt auf, dass es vom Messzeitpunkt x1 zum Messzeitpunkt x2 bei allen Kindern, die zu diesen zwei Messzeitpunkten untersucht wurden, zu einer deutlichen Abnahme der durchschnittlichen Zeit pro Testdurchgang kommt.

Der Mittelwert der durchschnittlichen Zeit pro Test reduziert sich von 1,67 Sekunden beim Messzeitpunkt x1 auf 1,56 Sekunden beim Messzeitpunkt x2.

Bei einigen Kindern kommt es vom Messzeitpunkt x2 zum Messzeitpunkt x3 zu einer Zunahme der durchschnittlichen Zeit pro Test. Der Mittelwert der durchschnittlichen Zeit pro Test beim Messzeitpunkt x3 liegt bei 1,50 Sekunden und zum Messzeitpunkt x4 bei 1,49 Sekunden.

4.5 Muskelkraft

4.5.1 Zweibeinsprung

Die SD-Scores der gewichtsbezogenen relativen Kraft des Zweibeinsprungs wurden mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet. Die SD-Scores waren nicht zu allen vier Messzeitpunkten normalverteilt (x1, x2 und x3 normalverteilt mit $p_{x1} = 0,561$, $p_{x2} = 0,554$, $p_{x3} = 0,084$, x4 nicht normalverteilt mit $p_{x4} = 0,008$), weshalb ein Vergleich der Mittelwerte der SD-Scores mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,917$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,528$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,128$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,237$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,063$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,123$).

Eine Übersicht über die individuellen Verläufe der maximalen Kraft beim Zweibeinsprung zu den vier Messzeitpunkten gibt die Abbildung 12.

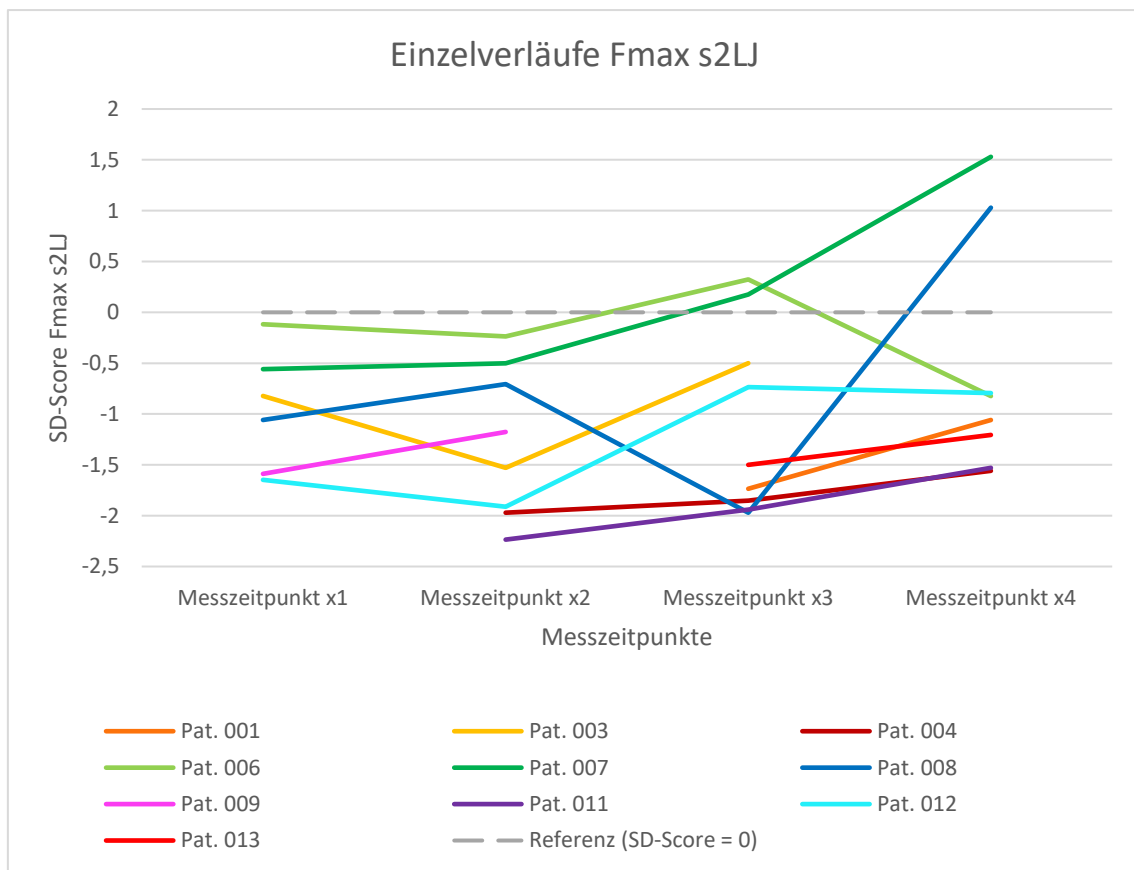


Abbildung 12: Darstellung der SD-Scores der maximalen Kraft beim Zweibeinsprung

Auch wenn bei dem Vergleich der Mittelwerte der maximalen Kraft beim Zweibeinsprung kein signifikanter Unterschied gesehen werden konnte, fällt bei der Betrachtung der Einzelverläufe auf, dass viele Kinder im Verlauf eine deutlich bessere Maximalkraft zeigen konnten, insbesondere von x2 zu x3 beziehungsweise x3 zu x4.

4.5.2 Einbeinsprung

Nur zwei der Kinder konnten zu allen erhobenen Messzeitpunkten den Einbeinsprung durchführen. Vier weiteren Kindern war es im Verlauf möglich bei einzelnen Messzeitpunkten den Einbeinsprung durchzuführen.

Aufgrund der zu geringen Stichprobengröße erfolgte keine Auswertung der Mittelwerte in Bezug auf Veränderungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Nachfolgend werden die beiden Verläufe der Kinder graphisch dargestellt, die den Einbeinsprung zu allen durchgeführten Messzeitpunkten ausführen konnten.

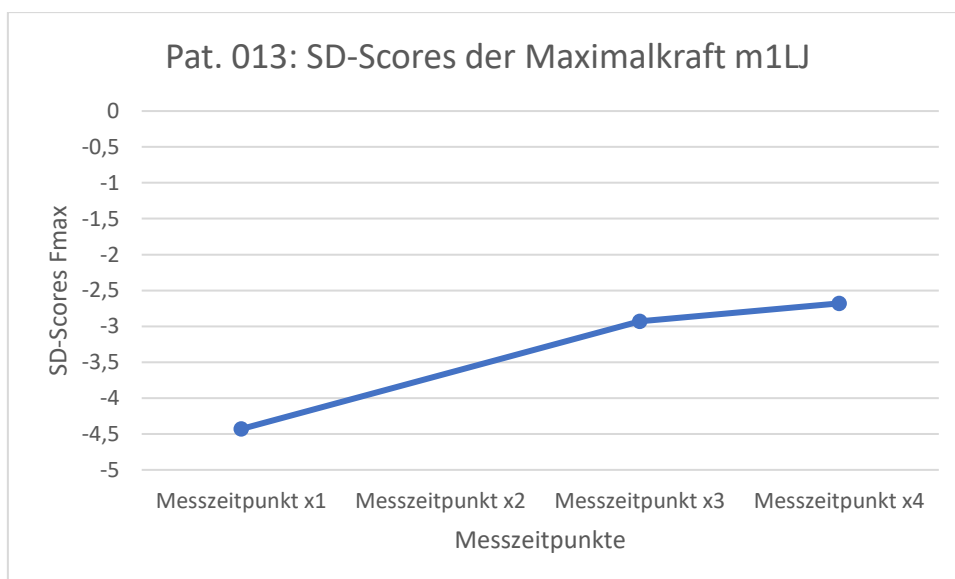
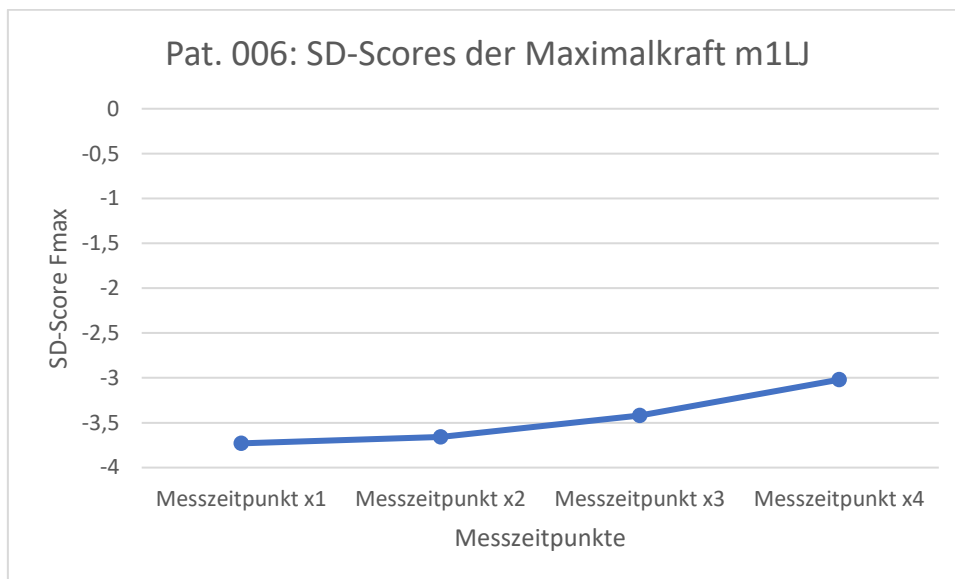


Abbildung 13 und 14: Darstellung der alters- und geschlechtsspezifischen SD-Scores der Maximalkraft beim Einbeinsprung zweier Patientinnen, die den Einbeinsprung bei allen durchgeführten Untersuchungen ausführen konnten. Bei der Patientin 013 fand der Messzeitpunkt x2 nicht statt. Alters- und geschlechtsspezifische Referenz: SD-Score = 0.

Bei der Betrachtung der Einzelverläufe der SD-Scores der Maximalkraft beim Einbeinsprung fällt auf, dass die SD-Scores über den Beobachtungszeitraum bei beiden Patientinnen ansteigend sind.

4.5.3 Handkraft

Es erfolgte die Durchführung der Testung der SD-Scores der MIGF (maximale Handkraft) auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk. Die SD-Scores der Stichproben x_2 , x_3 und x_4 waren normalverteilt ($p_{x_2} = 0,149$, $p_{x_3} = 0,821$, $p_{x_4} = 0,513$), die SD-Scores der Stichprobe x_1 jedoch nicht ($p_{x_1} = 0,04992$).

Daher wurde sich anschließend für einen Vergleich der Mittelwerte über den Wilcoxon-Test entschieden. Zwischen dem Großteil der Mittelwerte der SD-Scores der Stichproben konnte zu den verschiedenen Messzeitpunkten kein signifikanter Unterschied gesehen werden ($p_{x_1 \text{ vs. } x_2} = 0,345$, $p_{x_1 \text{ vs. } x_3} = 0,317$, $p_{x_1 \text{ vs. } x_4} = 0,345$, $p_{x_2 \text{ vs. } x_3} = 0,068$, $p_{x_3 \text{ vs. } x_4} = 0,144$). Eine Ausnahme bildete der Vergleich der Mittelwerte der Messzeitpunkte x_2 und x_4 , bei denen ein signifikanter Unterschied erkennbar war ($p_{x_2 \text{ vs. } x_4} = 0,043$).

Abbildung 15 zeigt graphisch die individuellen Verläufe der maximalen isometrischen Handkraft zu den vier Messzeitpunkten.

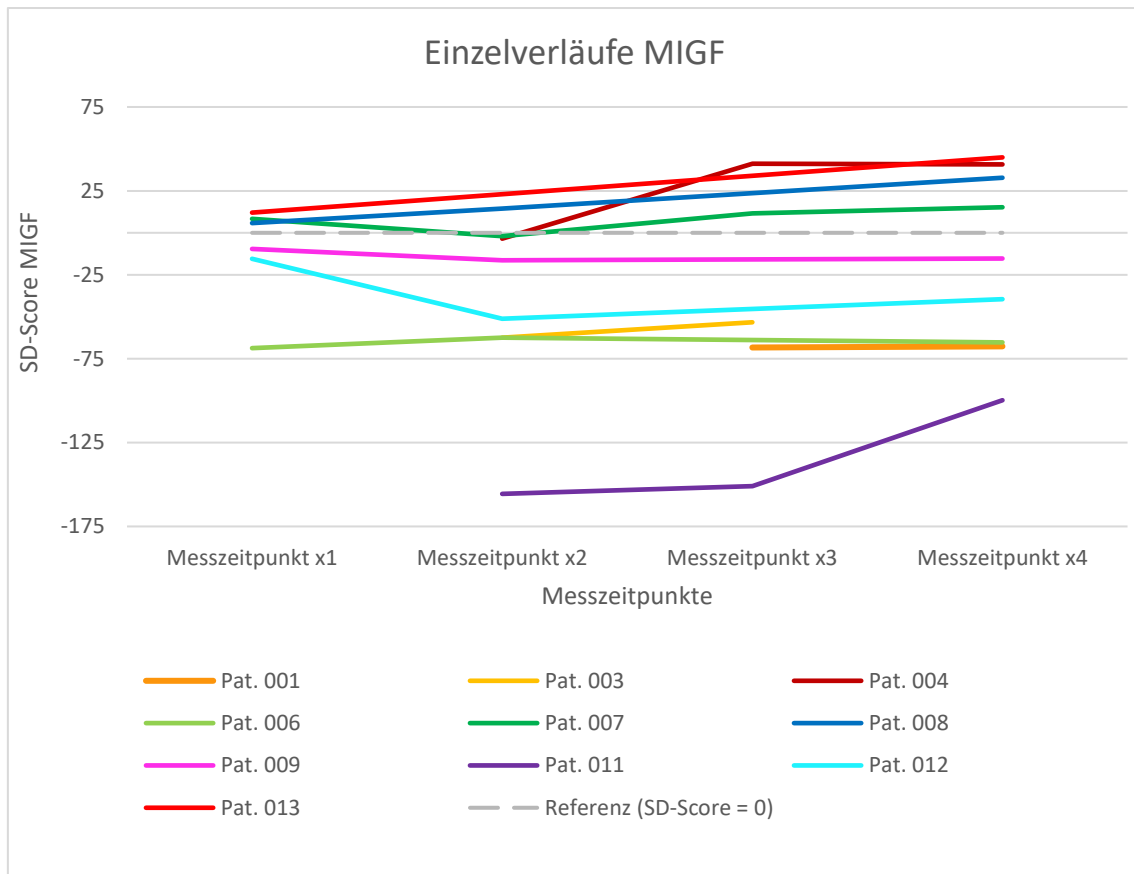


Abbildung 15: Darstellung der individuellen Verläufe der maximalen isometrischen Handkraft (MIGF) durch alters- und geschlechtsspezifische SD-Scores, mit Angabe der Referenz (SD-Score = 0).

Bei Betrachtung der individuellen Verläufe der SD-Scores der maximalen Handkraft fällt auf, dass es vom Messzeitpunkt x2 zum Messzeitpunkt x4 bei dem Großteil der Kinder zu einer Zunahme der MIGF kommt.

4.6 Balance

Es wurden die absoluten individuellen über den Untersuchungszeitraum gemessenen Werte der relativen Pathlength beim Balance Test miteinander verglichen, da keine Referenzwerte vorhanden waren. Es erfolgte eine Analyse der relativen Pathlength einmal mit offenen (EO) und einmal mit geschlossenen Augen (EC). Sowohl die Messwerte der relativen Pathlength mit offenen, als auch die Messwerte der relativen Pathlength mit geschlossenen Augen waren größtenteils normalverteilt (EO: $p_{x1} = 0,747$, $p_{x2} = 0,142$, $p_{x3} = 0,310$; EC: $p_{x1} = 0,478$, $p_{x2} = 0,339$, $p_{x3} = 0,351$, $p_{x4} = 0,651$). Eine Ausnahme bildete die relative Pathlength mit offenen Augen zum Messzeitpunkt x4 ($p_{x4} = 0,033$).

Wegen der fehlenden Normalverteilung aller Stichproben der relativen Pathlength mit offenen Augen wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass sich die Mittelwerte der relativen Pathlength mit offenen Augen nicht signifikant unterscheiden ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,345$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,173$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,345$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,310$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,398$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,441$).

Aufgrund der Normalverteilung der Stichproben der relativen Pathlength mit geschlossenen Augen wurde anschließend für den Vergleich der Mittelwerte der verschiedenen Messzeitpunkte der t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Der Vergleich der Mittelwerte der relativen Pathlength mit geschlossenen Augen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,251$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,163$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,109$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,573$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,104$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,051$). Zur Bestätigung der Ergebnisse des t-Tests wurde aufgrund der geringen Stichprobengröße der Wilcoxon-Test zum Vergleich der Mittelwerte der relativen Pathlength mit geschlossenen Augen durchgeführt. Dabei zeigte sich ebenfalls, dass sich die Mittelwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant unterschieden ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,249$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,116$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,128$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,446$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,176$). Eine Ausnahme bildete der Vergleich der Messzeitpunkte $x3$ und $x4$, wo ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten erkennbar war ($p_{x3 \text{ v. } x4} = 0,04967$).

Abbildung 16 und 17 geben einen Überblick über die individuellen Verläufe der relativen Pathlength beim Balance-Test mit offenen Augen (EO) beziehungsweise mit geschlossenen Augen (EC).

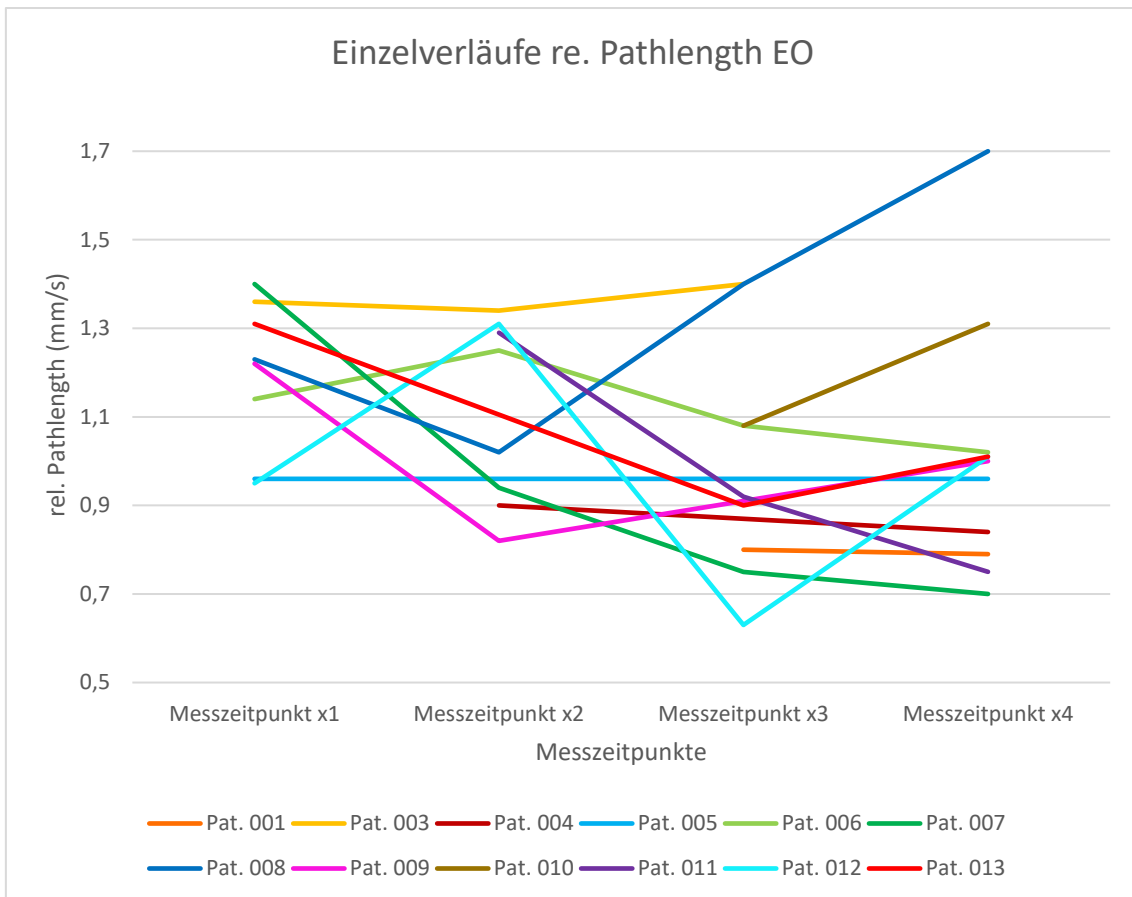


Abbildung 16: Darstellung der individuellen Verläufe der absoluten Werte der relativen Pathlength in mm/s mit offenen Augen (EO = offene Augen).

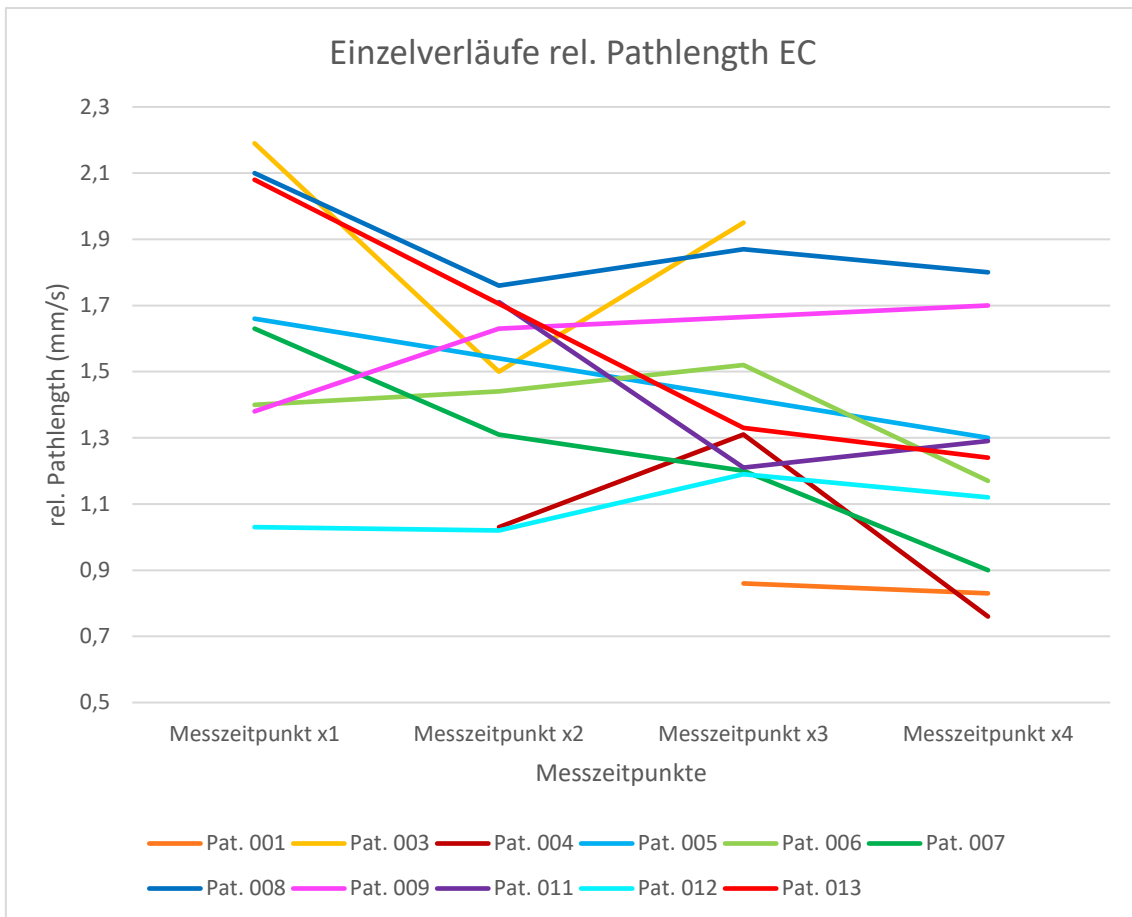


Abbildung 17: Individuelle Verläufe der absoluten Werte der relativen Pathlength in mm/s mit geschlossenen Augen (EC = geschlossene Augen).

4.7 Laborergebnisse

4.7.1 Phosphat

Die Auswertung der Messwerte des Phosphats im Serum erfolgte mithilfe altersspezifischer Referenzwerte von Thomas [16] und der Berechnung der Anteile der Messwerte, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten im Referenzbereich lagen.

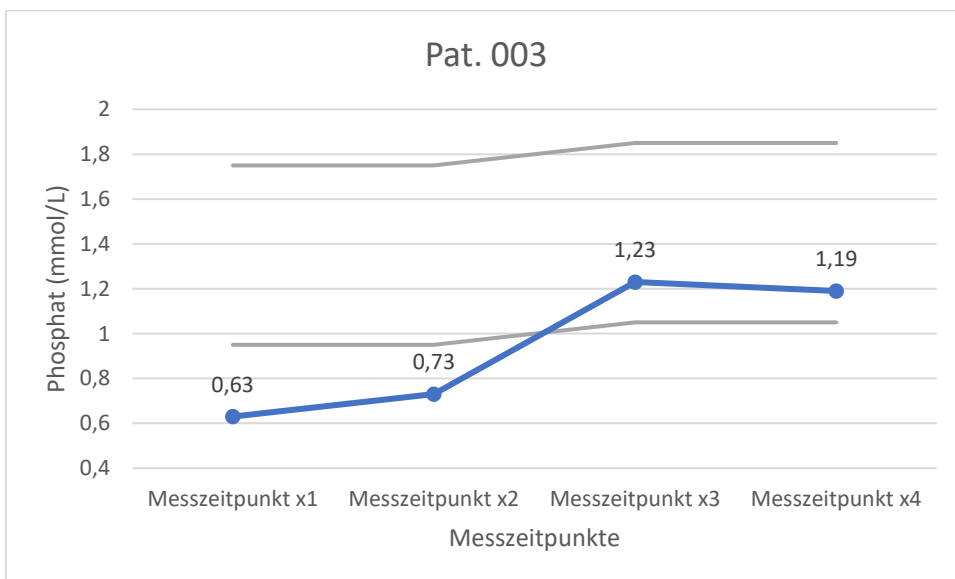
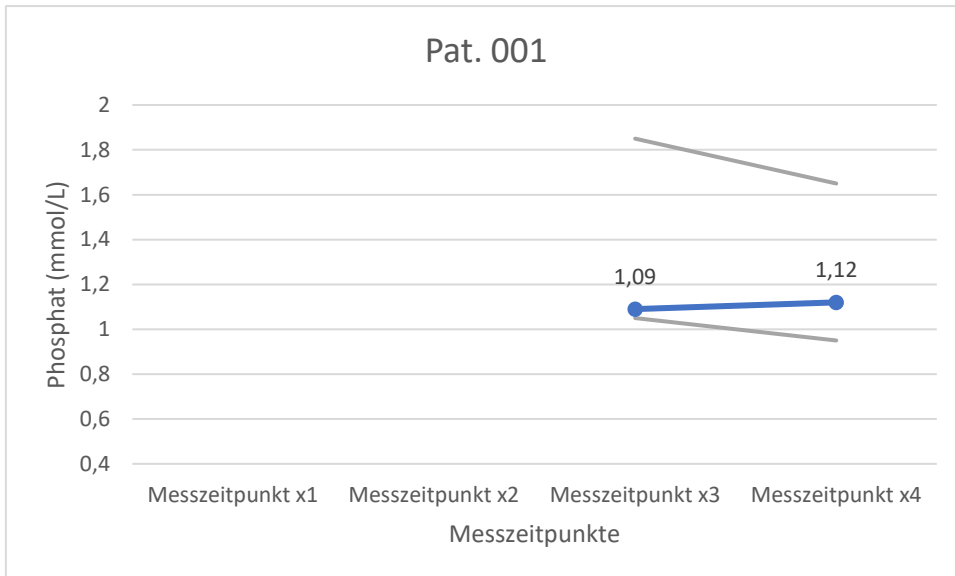
Zum Messzeitpunkt x1 lagen 11 % der Messwerte im angegebenen Normbereich. Die restlichen 89 % der Messwerte lagen alle unter dem Normbereich.

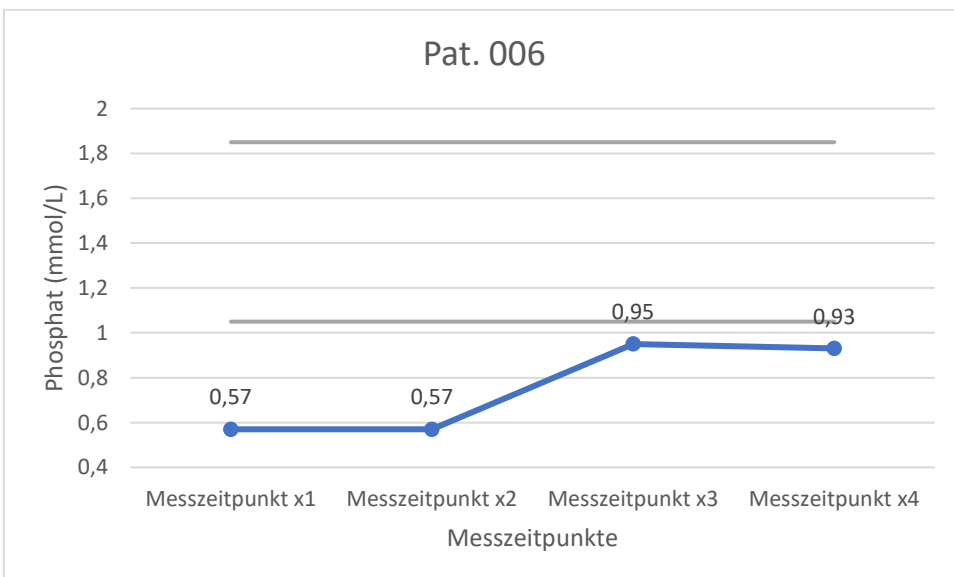
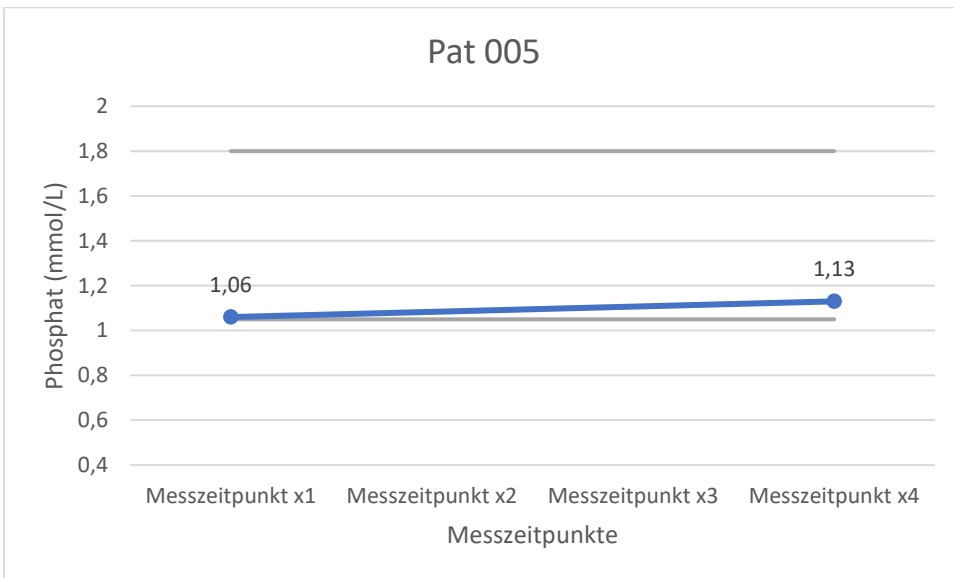
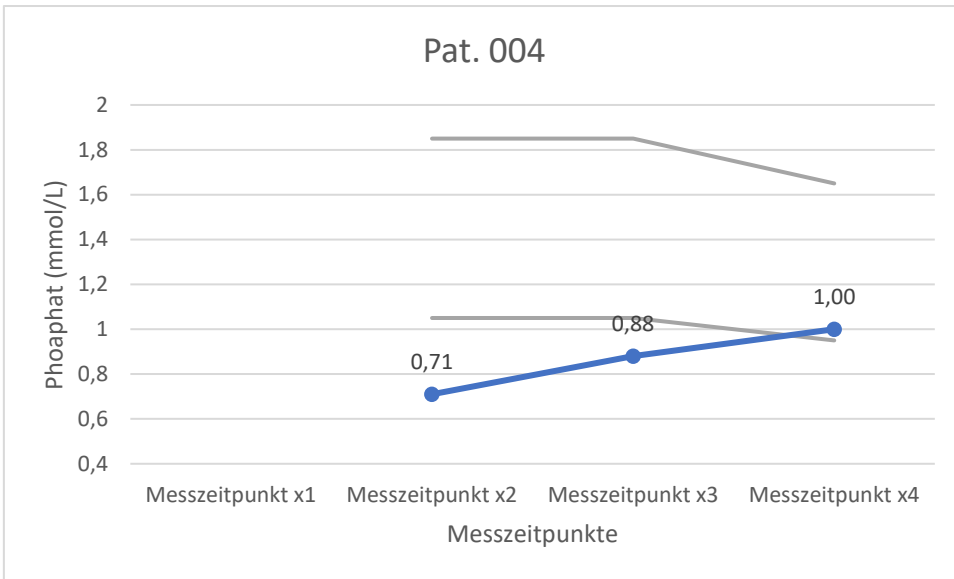
Zum Messzeitpunkt x2 lagen 12,5 % der Messwerte im Normbereich, während 87,5 % der Messwerte unterhalb des Normbereichs lagen.

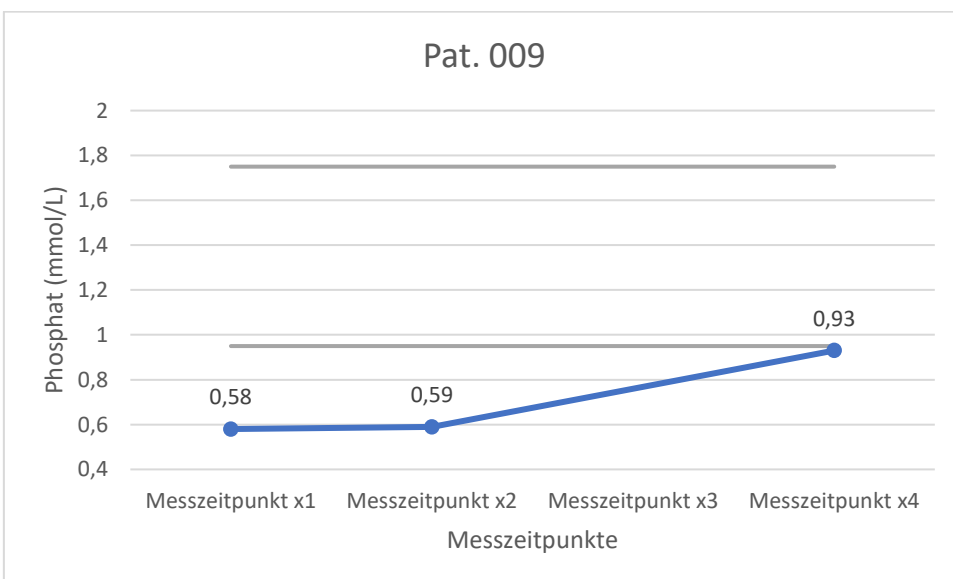
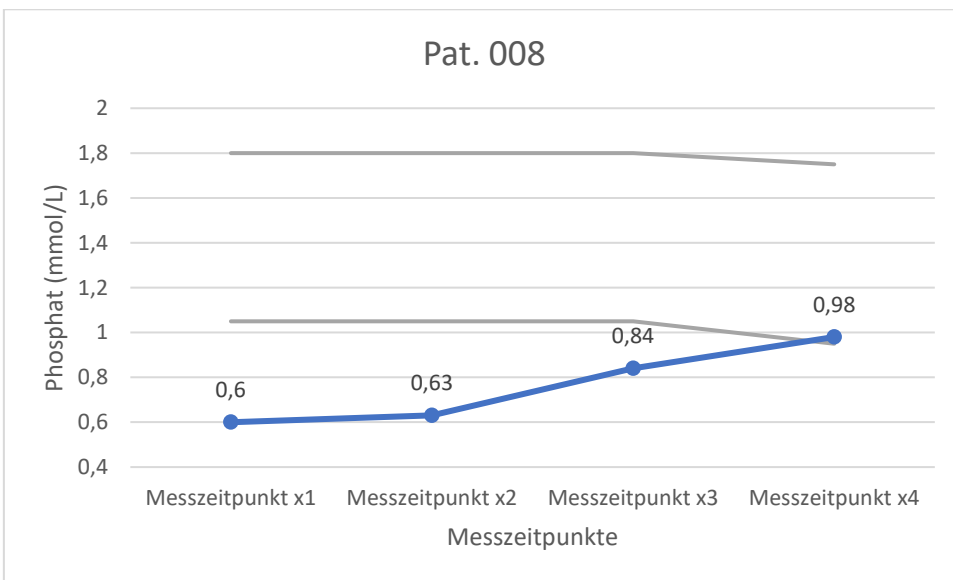
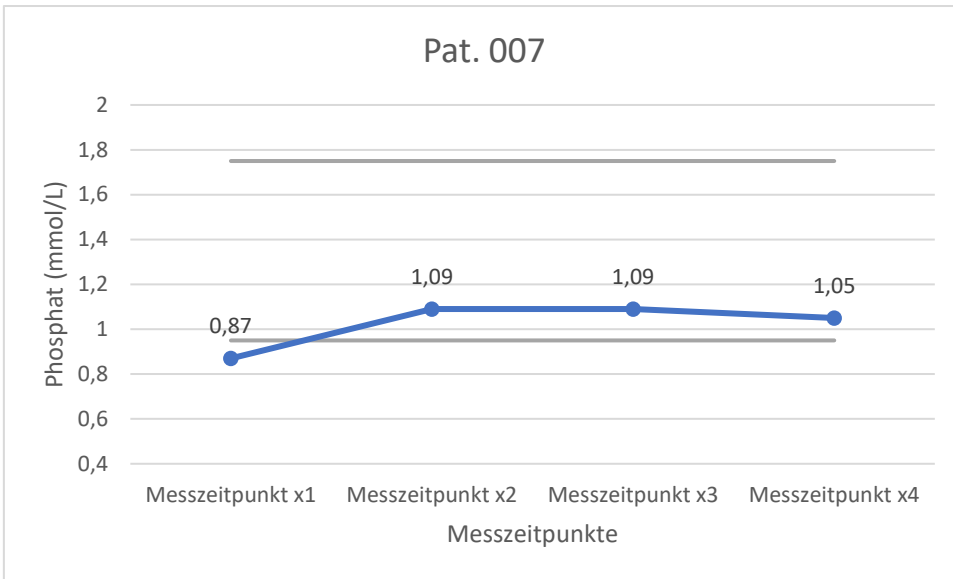
Zum Messzeitpunkt x3 lagen 27,3 % der Messwerte im Normbereich und 72,7 % unter dem Normbereich.

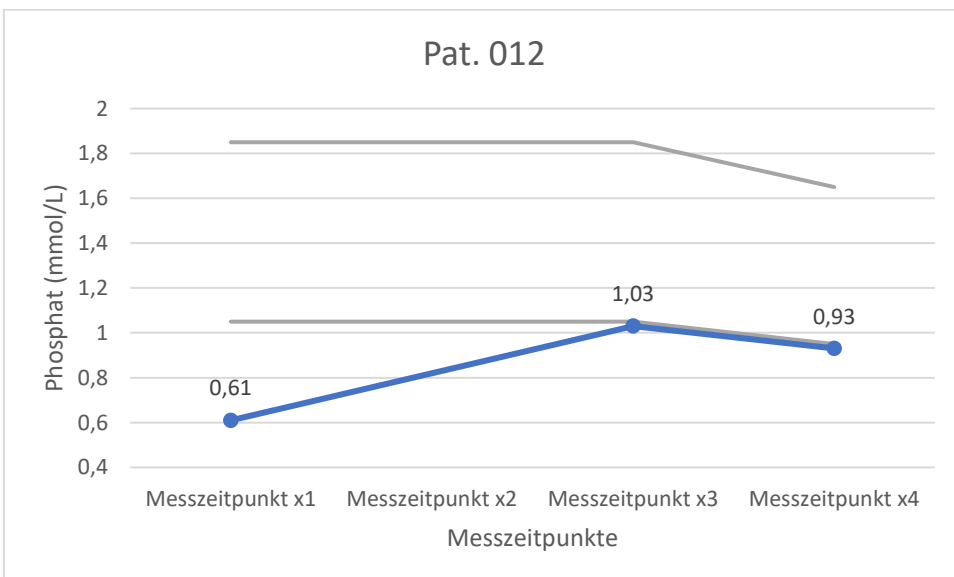
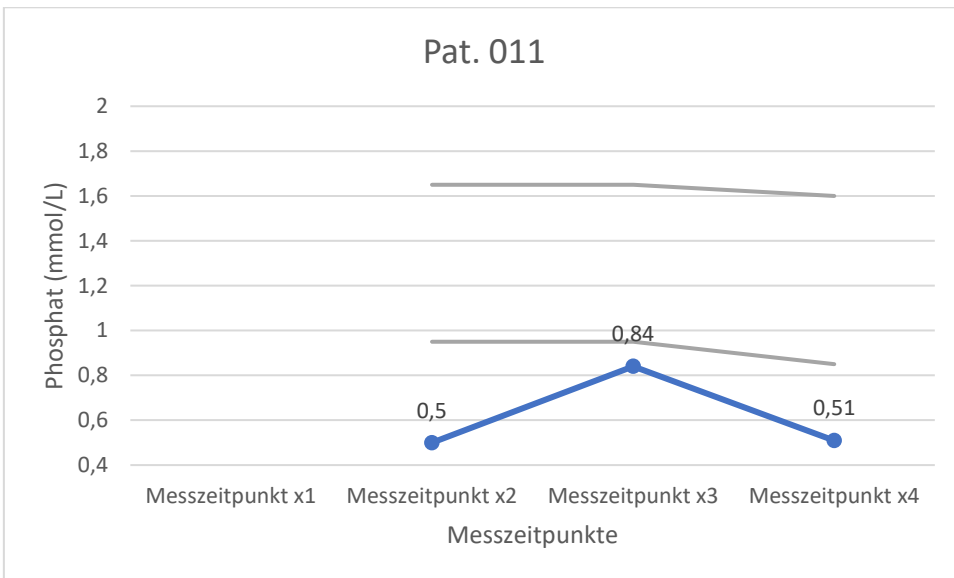
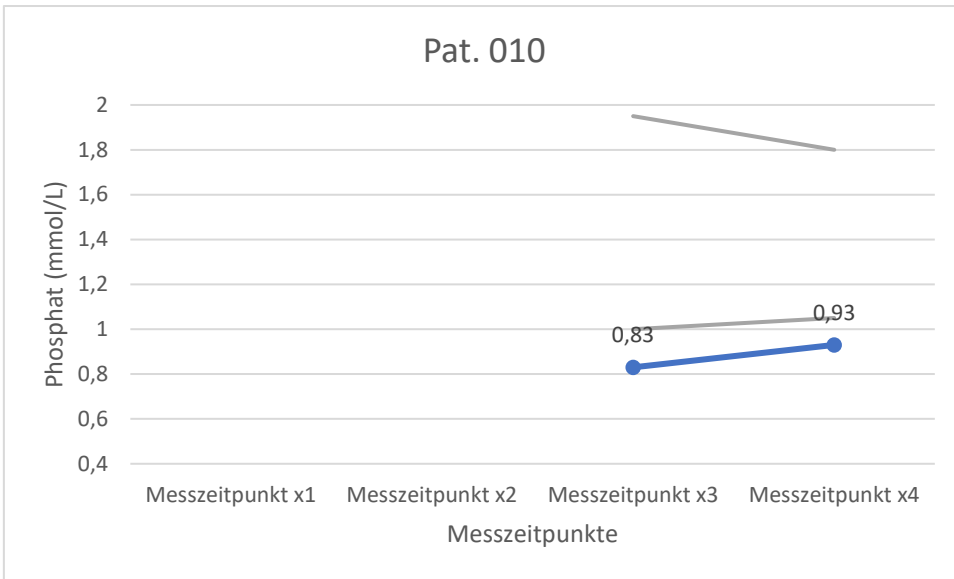
Zum Messzeitpunkt x4 lagen 53,8 % der Messwerte des Phosphats im Normbereich und 46,2 % unterhalb des Normbereiches.

Nachfolgend erfolgt die Darstellung der individuellen Verläufe des Phosphats im Serum der Patienten über die vier Messzeitpunkte mit Angabe des altersspezifischen Referenzbereiches.









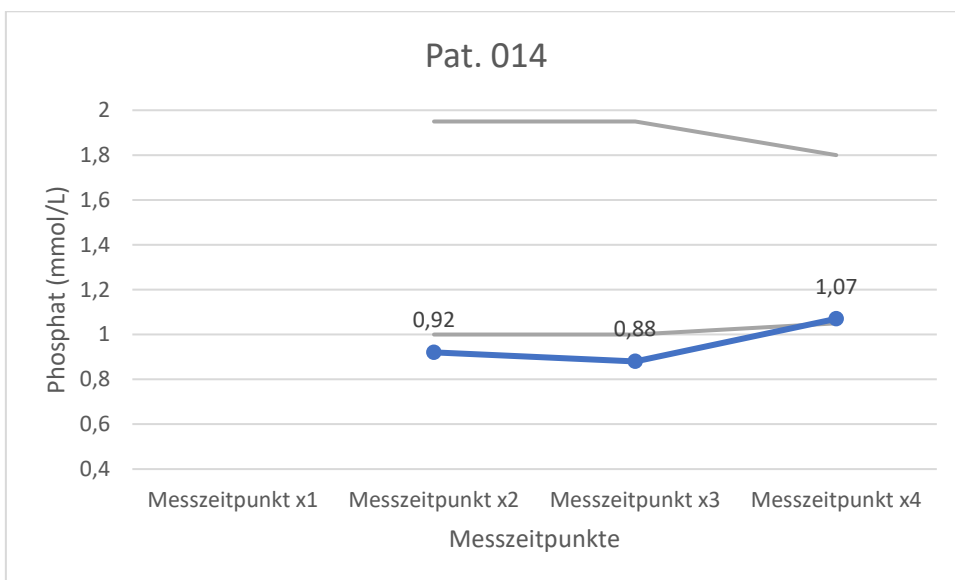
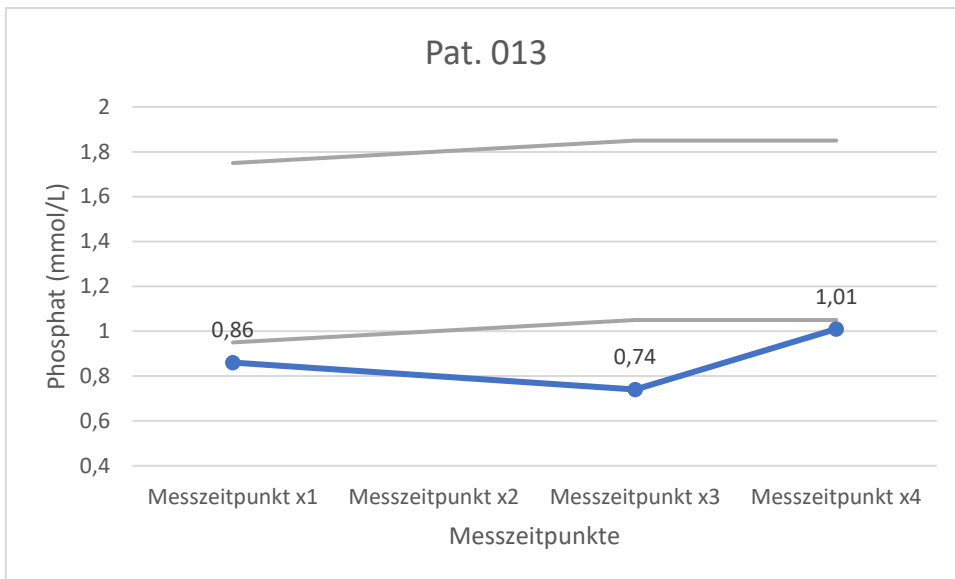


Abbildung 18 - 30: Darstellung der individuellen Verläufe der Serum-Phosphat-Konzentrationen der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten (blaue Linie) mit Angabe der absoluten Werte und Hinterlegung des altersspezifischen Referenzbereiches des Phosphats (befindet sich zwischen den beiden grauen Linien).

Die Patienten 002 und 005 wurden weiterhin mit der Standardtherapie behandelt, bei allen anderen Patienten fand eine Medikamentenumstellung zu dem FGF 23-Antikörper Burosumab statt, wobei bei dem Patienten 011 zwischen den Messzeitpunkten x3 und x4 die Therapie mit Burosumab beendet wurde.

Bei Betrachtung der individuellen Verläufe des Phosphats im Serum fällt auf, dass es bei allen Patienten zu einer Zunahme des Phosphatspiegels zu den Messzeitpunkten x3 oder x4 kam. Eine Ausnahme bildet die Patientin 007, bei der ein nahezu gleichbleibender Phosphatspiegel ab dem Messzeitpunkt x2 beobachtet werden konnte.

Bei den Patienten 011 und 012 kam es vom Messzeitpunkt x3 zum Messzeitpunkt x4 zu einem deutlichen Abfall des Phosphatspiegels im Serum, wobei es sich bei dem Patienten 012 um einen Abfall des Phosphatspiegels parallel zum Referenzbereich handelte.

4.7.2 Alkalische Phosphatase

Die von Zierk et al. angegebenen Referenzwerte für die alkalische Phosphatase (AP) sind als Perzentilenkurven dargestellt [56]. In der Regel entsprechen Werte zwischen der 3. und der 97. Perzentile bei Perzentilenkurven dem Normbereich. Da von Zierk et al. jedoch die 2,5. und die 97,5. Perzentile angegeben wurden, wurden diese als Normbereich definiert. Es erfolgte die Auswertung, wie viel Prozent der Messwerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb der angegebenen Perzentilen und damit im Normbereich beziehungsweise außerhalb des Normbereichs lagen.

Zum Messzeitpunkt x1 lagen 11 % der Messwerte zwischen der 75. und der 97,5. Perzentile, also im Normbereich, 11 % der Messwerte zwischen der 97,5. und der 99. Perzentile und 78 % der Messwerte über der 99. Perzentile.

In Summe lagen 89 % der Messwerte über dem Normbereich.

Zum Messzeitpunkt x2 lagen 12,5 % der Messwerte zwischen der 75. und der 97,5. Perzentile, also im Normbereich, 0 % der Messwerte zwischen der 97,5. und der 99. Perzentile und 87,5 % der Messwerte über der 99. Perzentile.

In Summe lagen 87,5 % der Messwerte über dem Normbereich.

Zum Messzeitpunkt x3 lagen 36,4 % der Messwerte zwischen der 75. und der 97,5. Perzentile, also im Normbereich, 9,1 % der Messwerte zwischen der 97,5. und der 99. Perzentile und 54,5 % der Messwerte über der 99. Perzentile.

In Summe lagen 63,6 % der Messwerte über dem Normbereich.

Zum Messzeitpunkt x4 lagen 7,7 % der Messwerte zwischen der 50. und der 75. Perzentile und 53,8 % der Messwerte zwischen der 75. und der 97,5. Perzentile, also lagen 61,5 % im Normbereich. 7,7 % der Messwerte lagen zwischen der 97,5. und der 99. Perzentile und 30,8 % der Messwerte über der 99. Perzentile.

In Summe lagen 38,5 % der Messwerte über dem Normbereich.

Zu keinem der Messzeitpunkt lag ein Messwert unterhalb der 50. Perzentile.

Die individuellen Verläufe der Serumwerte der Alkalischen Phosphatase sind der Abbildung 31 zu entnehmen.

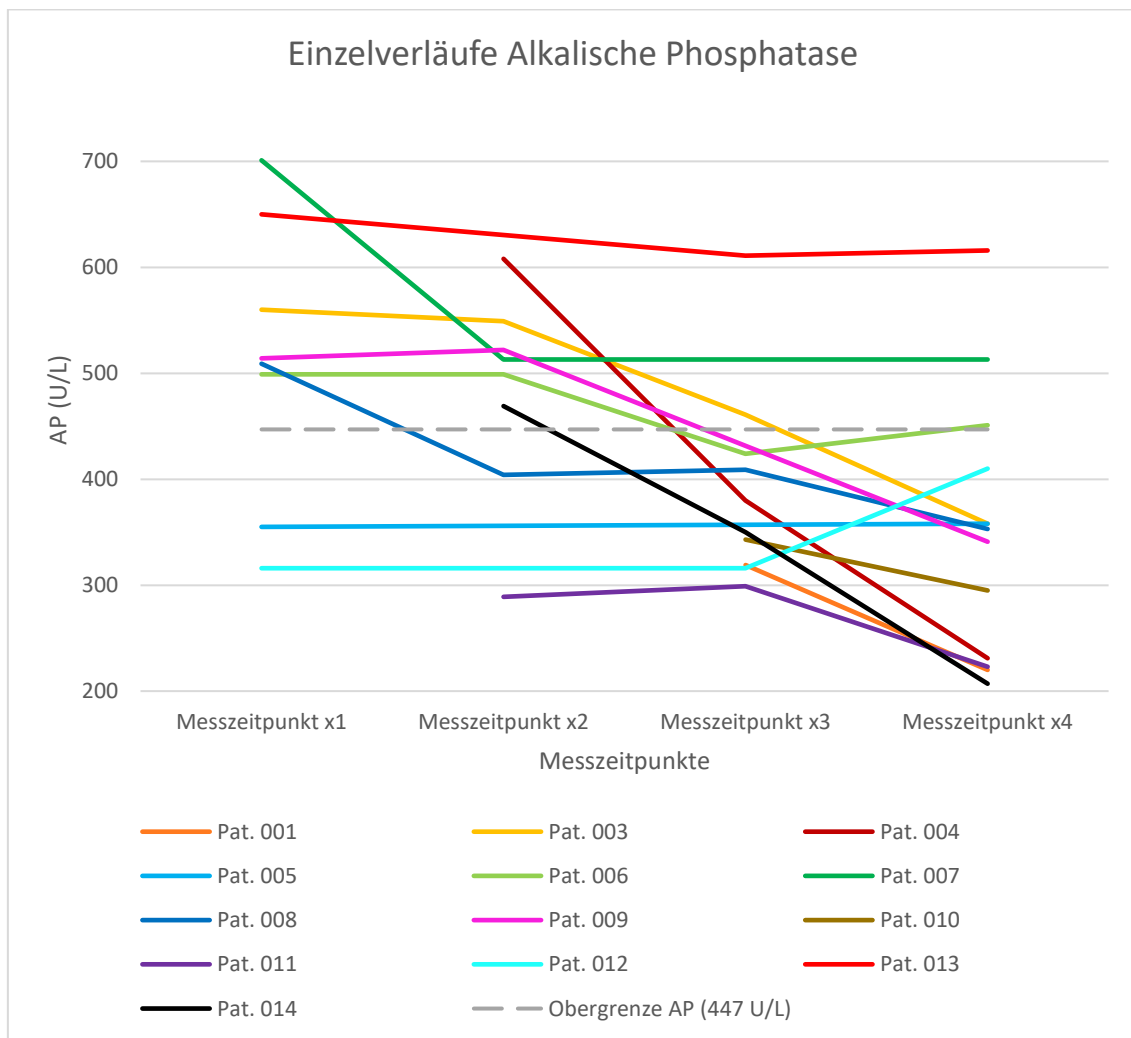


Abbildung 31: Abbildung der individuellen Verläufe der Alkalischen Phosphatase im Serum. Die Obergrenze des Normwerts für die alkalische Phosphatase variiert je nach Alter und Geschlecht: als Obergrenze wurde die 97,5. Perzentile der Referenzwerte von Zierk et al. gewählt [56]. Diese schwankte bei den Patienten zwischen 302 U/L und 447 U/L. Als hier angegebener Normbereich wurde der höchste Serumwert gewählt, der bei den eingeschlossenen Patienten noch als normal gilt (447 U/L).

Bei Betrachtung der Einzelverläufe der alkalischen Phosphatase fällt bei nahezu allen Patienten eine Abnahme der Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase insbesondere vom Messzeitpunkt x2 zu x3 beziehungsweise x2 zu x4 auf. Eine Ausnahme bildet der Patient 012, bei dem die Konzentration der alkalischen Phosphatase im Serum zunahm.

4.7.3 Parathormon

Die klinikinternen Referenzwerte geben für das Parathormon (PTH) einen Normbereich von 15-65 ng/L an [58].

Nach den angegebenen Referenzwerten lag zum Messzeitpunkt x1 der Messwert des Parathormons bei einem der Patienten über dem Normbereich (bei 78 ng/L). Zum Messzeitpunkt x2 lag die Konzentration des Parathormon bei drei Patienten oberhalb des Normbereichs (70 ng/L, 73 ng/L bzw. 135 ng/L) und zum Zeitpunkt x3 bei vier Patienten (86 ng/L, 91 ng/L, 100 ng/L und 144 ng/L). Zum Messzeitpunkt x4 lag die Parathormon-Konzentration ebenfalls bei einem Patienten oberhalb des Normbereiches (92 ng/L).

Es erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und der Range zu den vier Messzeitpunkten. Dabei ergab sich für den Messzeitpunkt x1 ein durchschnittlicher Parathormonspiegel von 48 ng/L [31-78 ng/L] und für den Messzeitpunkt x2 ein durchschnittlicher Parathormonspiegel von 63,5 ng/L [41-128 ng/L]. Zum Messzeitpunkt x3 wurde ein durchschnittlicher Parathormonspiegel von 69,6 ng/L [41-144 ng/L] berechnet und zum Messzeitpunkt x4 ein durchschnittlicher Parathormonspiegel von 49,5 [28-92 ng/L].

Die Messwerte der PTH wurden zunächst mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet.

Die Stichproben waren zu den Messzeitpunkten x1 und x4 normalverteilt ($p_{x1} = 0,412$, $p_{x4} = 0,080$), zu den Messzeitpunkten x2 und x3 jedoch nicht ($p_{x2} = 0,029$, $p_{x3} = 0,045$).

Anschließend wurden die Stichproben mit dem Wilcoxon-Test auf Unterschiede untersucht. Größtenteils unterschieden sich die Stichproben zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 1,0$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,345$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,735$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,225$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,051$).

Lediglich der Vergleich der Stichproben zwischen den Messzeitpunkten x2 und x4 zeigte einen signifikanten Unterschied ($p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,028$).

Abbildung 32 zeigt die individuellen Verläufe des Parathormons im Serum zu den vier Messzeitpunkten.

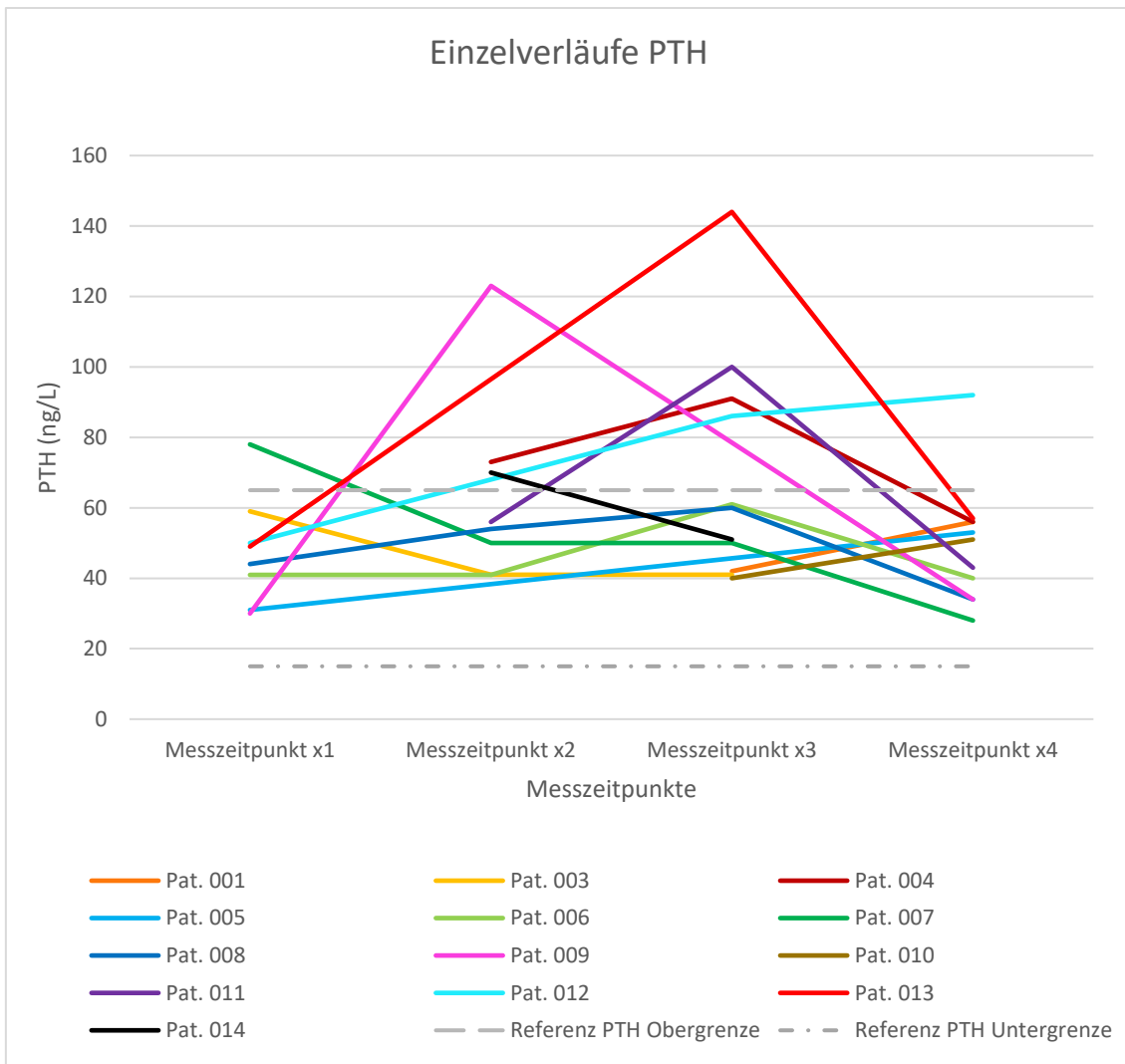


Abbildung 32: Darstellung der individuellen Verläufe des Parathormons (ng/L) zu den vier verschiedenen Messzeitpunkten mit Angabe des klinikinternen Referenzbereichs [58].

4.7.4 25-OH-Vitamin D

Munns et al. geben für das Vitamin D (25-OH-Vitamin D) Referenzwerte an, mit deren Hilfe gemessene 25-OH-Vitamin D-Werte in die Kategorien eines suffizienten, insuffizienten und mangelhaften Vitamin D-Status eingeordnet werden können [57]. Dabei definieren sie einen gemessenen 25-OH-Vitamin D-Spiegel von >50 nmol/L als suffizienten, 30-50 nmol/L als insuffizienten und <30 nmol/L als mangelhaften Vitamin D-Status [57].

Es erfolgte die Umrechnung der bei Munns et al. angegebenen Referenzwerte für einen suffizienten, insuffizienten und mangelhaften Vitamin D-Status von [nmol/L] in [µg/L], da die erhobenen Messwerte in der Einheit [µg/L] angegeben waren.

Nach der Umrechnung ergaben sich die folgenden Grenzwerte: $>20 \mu\text{g/L}$ für einen suffizienten, $12\text{-}20 \mu\text{g/L}$ für einen insuffizienten und $<12 \mu\text{g/L}$ für einen mangelhaften Vitamin D-Status.

Nach den angegebenen Referenzwerten lag nur bei dem Patienten 004 an einem der Messzeitpunkte ein mangelhafter Vitamin D-Status vor ($8 \mu\text{g/L}$ zum Messzeitpunkt x3). Alle anderen Messwerte stellten einen suffizienten Vitamin D-Status der Patienten da. Es erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und der Spannweite zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Dabei ergab sich beim Messzeitpunkt x1 ein durchschnittlicher 25-OH-Vitamin D-Spiegel von $25,9 \mu\text{g/L}$ [$18,2 - 40,8 \mu\text{g/L}$], zum Messzeitpunkt x2 ein durchschnittlicher 25-OH-Vitamin D-Spiegel von $21,29 \mu\text{g/L}$ [$18,2 - 48,1 \mu\text{g/L}$], zum Messzeitpunkt x3 ein durchschnittlicher 25-OH-Vitamin D-Spiegel von $19,79 \mu\text{g/L}$ [$8,2 - 39,0 \mu\text{g/L}$] und zum Messzeitpunkt x4 ein durchschnittlicher 25-OH-Vitamin D-Spiegel von $23,81 \mu\text{g/L}$ [$17,4 - 36,9 \mu\text{g/L}$].

Es erfolgte die Testung der Messwerte des 25-OH-Vitamin D auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk. Die Messwerte waren zu den Messzeitpunkten x1, x3 und x4 normalverteilt ($p_{x1} = 0,416$, $p_{x3} = 0,215$, $p_{x4} = 0,191$), zum Messzeitpunkt x2 jedoch nicht ($p_{x2} = 0,00$).

Daher folgte anschließend der Vergleich der Mittelwerte über den Wilcoxon-Test.

Zwischen den Werten konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden ($p_{x1 \text{ vs. } x2} = 0,180$, $p_{x1 \text{ vs. } x3} = 0,068$, $p_{x1 \text{ vs. } x4} = 0,753$, $p_{x2 \text{ vs. } x3} = 0,109$, $p_{x2 \text{ vs. } x4} = 0,075$, $p_{x3 \text{ vs. } x4} = 0,310$).

4.8 Auxologische Parameter

Es wurden SD-Scores der Körpergröße und des BMI zu den Zeitpunkten x1 und x4 miteinander verglichen. Zunächst erfolgte die Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk. Die Stichproben zu beiden Messzeitpunkten waren jeweils normalverteilt ($p_{\text{Größe } x1} = 0,504$, $p_{\text{Größe } x4} = 0,338$, $p_{\text{BMI } x1} = 0,519$, $p_{\text{BMI } x4} = 0,670$). Es erfolgte der Vergleich der Mittelwerte über einen t-Test bei verbundenen Stichproben. Dabei konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe zu den Messzeitpunkten x1 und x4 gesehen werden ($p_{\text{Größe}} = 0,040$). Beim Vergleich der Mittelwerte des BMI war kein signifikanter Unterschied erkennbar ($p_{\text{BMI}} = 0,913$). Anschließend erfolgte aufgrund der geringen Stichprobengröße eine zusätzliche Testung mittels Wilcoxon-Tests. Der Wilcoxon-Test bestätigte die Ergebnisse des t-Tests. Es konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Größe gesehen werden ($p_{\text{Größe}} = 0,012$). Die Mittelwerte des BMI unterschieden sich nicht signifikant ($p_{\text{BMI}} = 1,000$).

Tabelle 6 und 7 geben einen Überblick über die erhobene Körpergröße und den BMI zu den Messzeitpunkten x1 und x4 sowie die mithilfe der Referenzwerte von Kromeyer-Hauschild et al. [59] berechneten Perzentilen und SD-Scores.

Pat.	sex	Burosumab	Größe x1	Perzentile x1	SDS x1	Größe x4	Perzentile x4	SDS x4
001	w	1				1,410	<1	-2,85
002	w	0	1,108	10	-1,26			
003	w	1	1,187	<1	-3,15	1,349	2	-2,15
004	w	1				1,467	3	-1,90
005	m	0	1,090	4	-1,79	1,153	5	-1,66
006	w	1	1,241	<1	-2,83	1,320	<1	-2,64
007	w	1	1,120	1	-2,50	1,181	1	-2,45
008	w	1	1,090	1	-2,22	1,211	6	-1,57
009	w	1	1,170	1	-2,22	1,263	2	-2,14
010	m	1				0,944	1	-2,40
011	m	1				1,531	<1	-3,41
012	m	1	1,295	<1	-2,81	1,357	<1	-2,78
013	w	1	1,366	30	-0,53	1,440	42	-0,20
014	m	1				0,948	2	-2,14
Mittelwerte			1,185	-	-2,15	1,298	-	-2,18
Mittelwerte Pat. x1+x4			1,195	-	-2,26	1,284	-	-1,95

Tabelle 6: Darstellung der Größe (m) zu den Messzeitpunkten x1 und x4, inklusive Darstellung der Perzentile und der SD-Scores, sowie der berechneten, gerundeten Mittelwerte. Zusätzliche Angabe der Mittelwerte der Patienten, die zu beiden Zeitpunkten gemessen wurden (Mittelwerte Pat. x1 + x4) für eine bessere Vergleichbarkeit. Berechnung des Mittelwertes bei Perzentilen <1 nicht möglich (daher -).

Burosumab 1 (= Medikation mit Burosumab), Burosumab 0 (= Einnahme der Standardmedikation).

Pat.	sex	Burosumab	BMI x1	Perzentile x1	SDS x1	BMI x4	Perzentile x4	SDS x4
001	w	1				20,97	72	0,58
002	w	0	15,56	55	0,13			
003	w	1	20,23	88	1,20	23,1	93	1,5
004	w	1				24,58	94	1,52
005	m	0	16,75	77	0,74	16,55	68	0,48
006	w	1	21,75	92	1,43	22,10	89	1,25
007	w	1	17,78	82	0,91	18,07	78	0,76
008	w	1	18,10	89	1,25	19,43	90	1,28
009	w	1	23,08	99	2,20	25,58	99	2,25
010	m	1				17,95	93	1,51
011	m	1				23,42	80	0,84
012	m	1	22,30	90	1,29	22,37	87	1,13
013	w	1	20,69	90	1,30	22,81	95	1,60
014	m	1				17,25	66	1,10
Mittelwerte			19,58	84,67	1,16	21,26	86,46	1,22
Mittelwerte Pat. x1+x4			20,08	88,38	1,29	21,25	87,38	1,28

Tabelle 7: Darstellung des BMI (kg/m²) zu den Messzeitpunkten x1 und x4, inklusive Darstellung der Perzentile und der SD-Scores, sowie der berechneten, gerundeten Mittelwerte. Zusätzliche Angabe der Mittelwerte der Patienten, die zu beiden Zeitpunkten gemessen wurden (Mittelwerte Pat. x1 + x4) für eine bessere Vergleichbarkeit.

Burosumab 1 (= Medikation mit Burosumab), Burosumab 0 (= Einnahme der Standardmedikation).

5 DISKUSSION

In den letzten Jahren konnten aufgrund zunehmender Erkenntnisse pathophysiologischer und genetischer Hintergründe auch für seltene Erkrankungen neue Therapien entwickelt werden. Eine Etablierung von Kriterien für ein adäquates Therapieansprechen wird notwendig.

Im Kontext der Forschung an seltenen Erkrankungen stehen heute als Therapieziele und Kriterien für Therapieansprechen viel mehr die Lebensqualität und das Ausführen von Alltagsaktivitäten im Vordergrund als die alleinige Korrektur von Laborparametern.

Basierend auf diesen Erkenntnissen spielen für den individuellen Patienten und dessen Integration, Teilhabe und Selbstständigkeit die in dieser Arbeit untersuchten Parameter wie die Muskelleistung und Muskelkraft eine viel größere Rolle als die alleinige Korrektur eines zu niedrigen Phosphatspiegels im Blut.

5.1 Muskelleistung

5.1.1 Zweibeinsprung

Die Auswertung der erhobenen Daten lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Medikamentenumstellung von der Standardmedikation auf Burosumab einen positiven Einfluss auf die gezeigte Muskelleistung beim Zweibeinsprung hat.

Der E.F.I. und die gewichtsbezogenen relative Muskelleistung stellen den gleichen Messwert dar. Trotzdem wurde die Darstellung beider Werte für eine bessere Anschaulichkeit gewählt. Der E.F.I. dient primär der Einschätzung der Muskelleistung im Vergleich zu gesunden Kindern. Die Ergebnisse des Zweibeinsprungs zeigen eindeutig, dass die Kinder, die an XLH erkrankt sind, im Vergleich zum Durchschnitt gleichaltriger Kinder gleichen Geschlechts eine deutlich reduzierte Muskelleistung haben. Um dem Durchschnitt gleichaltriger Kinder gleichen Geschlechts zu entsprechen, müssten die Patienten einen E.F.I von 100 % erreichen. Tatsächlich liegen die Patienten mit den durchschnittlichen Werten von 67,11 % bei x1, 61,25 % bei x2, 66 % bei x3 und 71,64 % bei x4 aber deutlich unter 100 %.

Dass die Muskelleistung der Kinder mit XLH deutlich schlechter als die gleichaltriger Kinder gleichen Geschlechts ist, haben auch Veilleux et al. in ihrer Studie gezeigt. Sie berichten von einer 8,5 % bis 32 % schlechteren maximalen Muskelleistung pro Kilogramm Körpergewicht bei den Patienten mit XLH im Vergleich zur Kontrollgruppe [48].

Um die Entwicklung der maximalen Muskelleistung über die vier Messzeitpunkte hinweg beurteilen zu können, wurde die Betrachtung der gewichtsbezogenen relativen Muskelleistung über SD-Scores gewählt. Dabei fiel auf, dass zwischen einigen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede erkennbar waren.

Die SD-Scores der maximalen Muskelleistung zu den Messzeitpunkten x1 und x2 unterschieden sich signifikant voneinander. Die Einnahme der Standardmedikation im Vergleich zu keiner Medikation scheint einen signifikanten Einfluss auf die Muskelleistung zu haben. Beim Hinzuziehen des E.F.I. fällt auf, dass sich die Muskelleistung von x1 zu x2 verschlechtert. Die Einnahme der Standardmedikation hat also im Vergleich zur Einnahme keiner Medikation einen positiven Effekt auf die Muskelleistung.

Diese Feststellung steht im Widerspruch zur Studie von Veilleux et al., in der kein signifikanter Einfluss der Standardmedikation auf die Muskelleistung erkennbar war [48]. Die Messzeitpunkte x2 und x3 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die kurzfristige Behandlung mit Burosumab scheint zunächst noch keinen Einfluss auf die Muskelkraft zu haben.

Beim Vergleich der Messzeitpunkte x1 und x4 beziehungsweise x2 und x4 waren jedoch signifikante Unterschiede erkennbar. Bei zusätzlicher Betrachtung des E.F.I. wird klar, dass die längerfristige Behandlung mit Burosumab einen positiven Effekt auf die Muskelleistung zu haben scheint. Dabei scheint die Muskelleistung während der Behandlung mit Burosumab sowohl signifikant höher zu sein als zu dem Zeitpunkt, zu dem keine Medikation eingenommen wird (x2), als auch zum Zeitpunkt, zu dem die Standardmedikation eingenommen wird (x1).

Beim Vergleich der Messzeitpunkte x3 und x4 war kein signifikanter Unterschied erkennbar, wobei es sich bei beiden Messzeitpunkten um Zeitpunkte handelt, zu denen die Patienten Burosumab erhielten.

5.1.2 Chair Rising

Bei der Analyse der Ergebnisse des Chair Rising Tests wurden zwei verschiedene Parameter zur Darstellung der Leistung genutzt, nämlich die relative Leistung und die durchschnittliche Zeit pro Test.

Bei der Betrachtung der relativen Leistung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten erkennbar.

Im Gegensatz dazu waren bei Betrachtung der durchschnittlichen Zeit pro Test signifikante Unterschiede beim Vergleich der Messzeitpunkte x1 und x2 beziehungsweise x1 und x4 erkennbar. Sowohl von x1 zu x2 als auch von x1 zu x4 kommt es zu einer signifikanten Abnahme der durchschnittlichen Zeit pro Test, die sich auch in einer Reduktion des Mittelwertes der durchschnittlichen Zeit pro Test äußert. So nimmt die durchschnittliche Zeit pro Test von 1,67 Sekunden beim Messzeitpunkt x1 auf 1,56 Sekunden beim Messzeitpunkt x2 und auf 1,49 Sekunden zum Messzeitpunkt x4

ab. Die Verkürzung der durchschnittlichen Zeit pro Test steht für eine Zunahme der Muskelleistung zu den besagten Messzeitpunkten.

Letztendlich zeigt die Auswertung der Messwerte von Zweibeinsprung und Chair Rising Test widersprüchliche Ergebnisse. Beim Zweibeinsprung zeigte sich eine Abnahme der Leistung von x1 zu x2, beim Chair Rising Test zeigte sich bei der Auswertung der relativen Leistung kein Unterschied und bei der Auswertung der durchschnittlichen Zeit pro Test sogar eine Zunahme der Leistung. Die Einnahme beziehungsweise das Absetzen der Standardmedikation kann nicht unterschiedliche Einflüsse auf Zweibeinsprung und Chair Rising Test haben.

Eigentlich wird der Chair Rising Test als Test beschrieben, der dem Zweibeinsprung bezüglich der Ergebnisse für eine verringerte Muskelleistung entspricht, der aber für weniger fitte Individuen genutzt werden kann [51].

Busche et al. beschreiben jedoch auch, dass der Zweibeinsprung selektiver als der Chair Rising Test ist. Da der Zweibeinsprung eine bessere Trennung und damit eine bessere Möglichkeit für die Betrachtung von Unterschieden bietet, sollte laut Busche et al. der Zweibeinsprung genutzt werden, wann immer dies möglich ist. Bei schweren Beeinträchtigungen der zu untersuchenden Patienten kann der Chair Rising Test verwendet werden, um ähnliche funktionelle Parameter bei niedrigeren Intensitäten zu beurteilen [51].

Aus diesen Gründen können die Ergebnisse des Zweibeinsprungs als entscheidend betrachtet werden.

Mithilfe der Auswertung der vier Messzeitpunkte beim Zweibeinsprung konnte bestätigt werden, dass die Kinder mit XLH eine deutlich schlechtere Muskelleistung als gleichaltrige Kinder gleichen Geschlechts haben.

Außerdem konnte sowohl der positive Einfluss der Einnahme der Standardmedikation im Vergleich zur Einnahme keiner Medikation auf die Muskelleistung dargestellt werden, als auch der positive Einfluss des Burosumab auf die Zunahme der Muskelleistung sowohl gegenüber der Einnahme keiner Medikation als auch der Einnahme der Standardmedikation.

Die Entdeckung, dass Burosumab nicht nur einen positiven Einfluss auf den Phosphat Spiegel im Blut und die Größe der Patienten hat [41], sondern auch die Mobilität der Patienten beeinflusst, haben auch schon Carpenter et al. [7] und Gordon und Levine [60] gemacht. Beide haben eine signifikante Besserung der Mobilität unter Burosumab beschrieben, welche in beiden Fällen mit einem 6-Minuten-Gehtest erhoben wurde.

5.2 Muskelkraft

Um zu verstehen, wie Burosumab die Leistung der Patienten positiv beeinflussen kann ohne dabei einen signifikanten Einfluss auf die Kraft zu haben, ist die Betrachtung der physikalischen Definition der Leistung notwendig.

Die physikalische Größe der Leistung wird definiert als Bodenreaktionskraft multipliziert mit der Geschwindigkeit der Bewegung des Körpers in vertikaler Richtung ($Leistung = \frac{Kraft * Weg}{Zeit}$) [48]. Die Leistung hängt also neben der Kraft auch von der Geschwindigkeit der Muskelkontraktion ab. Burosumab scheint also vor allem über die Geschwindigkeit der Muskelkontraktion einen positiven Einfluss auf die Muskelleistung zu haben und weniger über die Muskelkraft.

5.2.1 Zweibeinsprung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der maximalen Muskelkraft beim Zweibeinsprung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten erkennbar. Auch wenn kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte gesehen werden konnte, fällt bei der Betrachtung der Einzelverläufe auf, dass alle Kinder bis auf eines ihre Maximalkraft über den beobachteten Zeitraum hinweg gegenüber gleichaltrigen Kindern gleichen Geschlechts verbessern konnten. Außerdem gab es zum Messzeitpunkt x3 und x4 jeweils zwei Kinder, die sogar eine bessere maximale Kraft als gleichaltrige Kinder gleichen Geschlechts zeigten, was an den positiven SD-Scores erkennbar ist.

Das Burosumab scheint jedoch ebenso wenig wie die Standardmedikation einen signifikanten Einfluss auf die Kraft beim Zweibeinsprung zu haben.

Ursächlich für die nicht signifikanten Ergebnisse der Muskelkraft könnte auch die mit 14 Patienten nur kleine Studienpopulation sein. Bei einer kleinen Studienpopulation müssen die betrachteten Unterschiede deutlich stärker ausgeprägt sein, um sich als signifikant dazustellen, als in einer größeren Studienpopulation.

5.2.2 Einbeinsprung

Obwohl Referenzdaten für den Einbeinsprung bereits ab dem Alter von zwei Jahren vorliegen, war es dem Großteil der zum Teil auch deutlich älteren Probanden nicht möglich den Einbeinsprung korrekt durchzuführen. Auch für gesunde Kinder ist das Ausführen des Einbeinsprungs jedoch häufig erst in einem späteren Alter möglich.

Bei den Untersuchungen von Veilleux et al. [48] war es ebenfalls 12 von 34 Kindern nicht möglich den Einbeinsprung durchzuführen, da sie nicht in der Lage waren sich vom Boden abzudrücken.

Bei Veilleux et al. konnte außerdem gesehen werden, dass Patienten mit XLH im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere körpergewichtsbezogene Maximalkraft in denjenigen Sprungtests, bei denen es darum geht, eine maximale Kraft zu erzeugen, wie beispielsweise dem Einbeinsprung, haben [48].

Nichtsdestotrotz fällt bei Betrachtung der individuellen Verläufe der beiden Kinder, die den Einbeinsprung mehrmals durchführen konnten, auf, dass sie ihre Maximalkraft beim Einbeinsprung gegenüber gleichaltrigen Kindern gleichen Geschlechts über den Beobachtungszeitraum verbessern konnten, denn die SD-Scores wurden weniger negativ. Dies spräche für einen positiven Einfluss des Burosumab auf die Kraft beim Einbeinsprung. Der Einfluss der Standardmedikation auf die Kraft beim Einbeinsprung ist kaum nachzuvollziehen, da bei der Patientin 013 der entsprechende Messzeitpunkt fehlt. Die Betrachtung der SD-Scores der Patientin 006 lässt suggerieren, dass die Standardmedikation keinen positiven Einfluss auf die Muskelkraft beim Einbeinsprung hat. Der Unterschied zwischen den SD-Scores bei x1 und x2 ist mit -3,73 beziehungsweise -3,66 sehr gering.

5.2.3 Handkraft

Es war größtenteils keine Zu- oder Abnahme der Muskelkraft über die verschiedenen Messzeitpunkte erkennbar, insbesondere über den Gesamtzeitraum von x1 bis x4.

Trotzdem war zwischen den Messzeitpunkten x2 und x4 ein signifikanter Unterschied erkennbar. Die Substitution des Burosumab im Vergleich zu keiner Einnahme einer Medikation scheint die maximale Muskelkraft bei der Messung der Handkraft signifikant zu beeinflussen.

Außerdem fällt bei der Betrachtung der Ergebnisse der Handkraft auf, dass die Kinder mit XLH im Vergleich zu gesunden Kindern eine deutlich verringerte Handkraft haben, was sich an den stark negativen SD-Scores erkennen lässt (durchschnittlicher SD-Score x1= -11,29, SD-Score x2= -42,40, SD-Score x3= -43,99, SD-Score x4= -17,38). Dies könnte unter anderem dadurch bedingt sein, dass Muskelkraftanalysen in der Regel mit Hilfe von altersspezifischen Referenzwerten ausgewertet und verglichen werden. Tatsächlich sollten jedoch eher Referenzwerte der entsprechenden Körpergröße und nicht Referenzwerte des zugehörigen Alters für einen Vergleich der Handkraft gewählt werden [54]. Die untersuchten Patienten sind deutlich kleiner als gleichaltrige Kinder gleichen Geschlechts. Beim Vergleich mit gleich großen Kindern, hätten sie vermutlich deutlich besser abgeschnitten. Eine Auswertung der Handkraft der Patienten über größenspezifische Referenzwerte war jedoch nicht möglich, da die Referenzwerte für

die Handkraft erst bei einer Körpergröße von 120cm beginnen, welche die eingeschlossenen Probanden größtenteils nicht hatten. Daher erfolgte eine Auswertung nach dem Alter, wobei die Referenzwerte von Rauch et al. für die Handkraft jedoch auch erst mit einem Alter von sieben Jahren beginnen [54].

Infolgedessen werden Referenzwerte benötigt, die bei kleineren und jüngeren Kindern erhoben wurden, um auch die Handkraft dieser Kinder mit einer Referenzpopulation vergleichen zu können.

Eine weitere Problematik bezüglich der Referenzwerte für die Handkraft ist dadurch bedingt, dass die Referenzwerte mit einem anderen Gerät, einem Jamar Dynamometer, erhoben worden sind. Es existieren noch keine Referenzwerte für den Handkraftmesser MAP von Kern. Untersuchungsablauf und Vorgehen bei Erhebung der Referenzwerte und der hier durchgeführten Untersuchung der Patienten war jedoch sehr ähnlich (zwei Versuche mit der nicht-dominanten Hand bei Erhebung der Referenzdaten vs. drei Versuche inklusive zwischenzeitiger Bedienung des Geräts mit der dominanten Hand bei den hier durchgeführten Untersuchungen), weshalb die Referenzwerte zwar sicherlich nur eingeschränkt anwendbar sind, aber trotzdem für eine orientierende Einschätzung der Handkraft im Vergleich zu nicht betroffenen Kindern genutzt werden können.

Wünschenswert wären neben Handkraftreferenzwerten für jüngere und kleinere Kinder trotzdem auch Referenzwerte, die mit dem Handkraftmesser MAP von Kern erhoben wurden.

5.3 Balance

Die Mittelwerte der relativen Pathlength mit offenen und geschlossenen Augen zeigen keine signifikante Änderung über die Messzeitpunkte. Daraus kann man schließen, dass sich die Balance der Kinder weder grundlegend verschlechtert noch verbessert hat.

Eine Ausnahme bildet der Vergleich der Mittelwerte der Messzeitpunkte x3 und x4 mit geschlossenen Augen, die sich signifikant voneinander unterscheiden.

Die Reduktion der relativen Pathlength von x3 zu x4 bedeutet eine Verbesserung der Balance in ebendiesem Zeitraum. Die längerfristige Behandlung mit Burosumab scheint also im Gegensatz zur kurzfristigen Behandlung einen positiven Effekt auf die Balance mit geschlossenen Augen zu haben.

Für eine zukünftige Einschätzung der Balance der XLH-Patienten im Vergleich zu gesunden Kindern sind vor allem Referenzdaten notwendig. Gegebenenfalls würde sich bei einer Analyse der Balance unter der Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerten auch zeigen, dass sich die Balance beim Vergleich der anderen Messzeitpunkte verbessert. Dies lässt sich vermuten, weil

Verbesserungen der Leistung und Mobilität auf Burosumab zurückzuführen sind und ein positiver Einfluss des Burosumab auf die Balance ebenfalls denkbar wäre.

5.4 Dosierung des Burosumab

Die Dosierung des FGF 23-Antikörpers Burosumab erfolgt anhand der gemessenen Serumphosphatwerte, wobei das Burosumab so hoch dosiert werden soll, dass der gemessene Phosphatspiegel im unteren Normbereich liegt. Die empfohlene Dosis des Burosumab liegt zwischen 0,4 und 0,8 mg/kg Körpergewicht.

Bei den eingeschlossenen Patienten lag die Dosierung zum Messzeitpunkt x3 durchschnittlich bei 0,70 mg/kg Körpergewicht und zum Messzeitpunkt x4 bei 0,86 mg/kg Körpergewicht. Dabei fällt auf, dass sogar die durchschnittlich verabreichte Menge des Burosumab zum Messzeitpunkt x4 über der empfohlenen Dosis liegt.

Die notwendige Dosis für adäquate Phosphatspiegel im unteren Normbereich scheint deutlich höher zu sein als die empfohlene Dosis.

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass für das Erreichen adäquater Serumphosphatspiegel im unteren Normbereich deutlich mehr Burosumab verabreicht werden muss, als bisher empfohlen wird, weshalb die empfohlene Dosierung für das Burosumab in Abwägung der potentiellen Auftrittswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen überdacht werden sollte.

Außerdem könnte die Zunahme der verabreichten Menge des Burosumab ursächlich für die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten x3 und x4 sein, sodass tatsächlich nicht nur die längerfristige Behandlung mit Burosumab einen positiven Einfluss auf die Muskelleistung hat, sondern dass eine Dosissteigerung die Muskelleistung ebenfalls positiv beeinflussen kann.

5.5 Labor

5.5.1 Phosphat

Bei Betrachtung der Phosphatwerte im Serum zu den verschiedenen Messzeitpunkten fällt auf, dass von Messzeitpunkt zu Messzeitpunkt immer mehr der gemessenen Phosphatwerte im Normbereich lagen. Während bei x1 und x2 noch nur 11 % beziehungsweise 12,5 % der gemessenen Werte im Normbereich lagen, lagen bei x3 schon 27 % der Messwerte im Normbereich und bei x4 sogar 53 %. Dies spricht für einen deutlichen positiven Einfluss des FGF 23-Antikörpers Burosumab auf den Phosphatspiegel.

Alle Patienten zeigen eine Zunahme des Phosphatspiegels im Blut durch die Substitution von Burosumab. Bei zwei Patienten (Pat. 011 und Pat. 012) kann jedoch ein Abfall des Phosphatspiegels zwischen x3 und x4 beobachtet werden.

Bei dem Patienten 011 handelt es sich um den Patienten, bei dem die Therapie mit Burosumab zwischen den Messzeitpunkten x3 und x4 beendet wurde, was den Abfall des Phosphatspiegels im Serum begründen kann.

Bei dem Patienten 012 ist zwar ein Abfall des Phosphatspiegels erkennbar, dieser verläuft jedoch parallel zum Abfall des Referenzwertes für das Phosphat, sodass der Phosphatspiegel im Serum bei x3 und x4 jeweils knapp unter dem Normbereich liegt und sich eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum Messzeitpunkt x1 zeigt.

In einer Vielzahl von Studien wurde bereits beschrieben, dass Burosumab den Phosphatspiegel im Blut steigern kann und auch in der Lage ist, den Phosphatspiegel sogar zu normalisieren [41]. Beim Vergleich des Einflusses von der Standardtherapie und von Burosumab auf den Phosphatspiegel wird beschrieben, dass Burosumab einen deutlich stärkeren Effekt auf die Steigerung des Phosphatspiegel im Serum als die Standardtherapie hat [43,60].

Auch dies kann bei dem beobachteten Patientenkollektiv gesehen werden. Zwischen den Messzeitpunkten x1 und x2 gibt es kaum eine Veränderung der Phosphatwerte.

Der nach dem Absetzen der Standardmedikation vermutete Abfall des Serumphosphatwertes blieb aus. Ursächlich dafür könnte sein, dass der Serumphosphatwert nach der Phosphateinnahme immer nur kurzzeitig ansteigt und zum Messzeitpunkt x1 die Blutentnahmen zu einem Zeitpunkt erfolgten, der relativ lang nach der Einnahme der Standardmedikation lag, sodass die Halbwertszeit des eingenommenen Phosphats bereits überschritten wurde und die Phosphatkonzentration im Serum schon wieder relativ gering war.

Außerdem wurden unter der Standardtherapie auch vorher keine adäquaten Serumphosphatwerte erreicht.

Dies ist einer der Gründe dafür, dass bei der Standardtherapie nicht die Korrektur des Serumphosphatwertes einen Endpunkt darstellt, sondern die Parameter Wachstum, Normalisierung der Beinachsen und Normalisierung der Serumkonzentration der Alkalischen Phosphatase.

Erst bei Substitution des Burosumab liegt ein deutlich größerer Anteil der gemessenen Werte im Normbereich.

5.5.2 Alkalische Phosphatase

Bei Betrachtung der Auswertung der Messwerte der alkalischen Phosphatase (AP) fällt auf, dass die AP durch die Behandlung mit Burosumab im Vergleich zur Standardtherapie und im Vergleich zum Zeitraum ohne Einnahme eines Medikamentes deutlich sinkt und sich ein deutlich höherer Prozentsatz der Messwerte während der Behandlung mit Burosumab im Normbereich befindet.

Bei allen Kindern ist ein deutlicher Abfall der Serumwerte der Alkalischen Phosphatase erkennbar. Eine Ausnahme bildet der Patient 012, bei dem zwischen den Messzeitpunkten x3 und x4 ein deutlicher Anstieg der Alkalischen Phosphatase im Serum sichtbar ist. Ursächlich dafür könnte sein, dass hier die allgemeine Alkalische Phosphatase gemessen wurde und nicht die knochenspezifische. Eine Erhöhung der allgemeinen Alkalischen Phosphatase kann beispielweise durch einen Infekt ausgelöst werden. Außerdem steigen sowohl die allgemeine als auch die knochenspezifische Alkalische Phosphatase bei Wachstumsschüben mit schneller Längenzunahme und bei mit Mikroverletzungen assoziierten Umbauvorgängen des Knochens an.

Welcher der genannten Aspekte in diesem Fall ursächlich für den Anstieg der Alkalischen Phosphatase ist, bleibt unklar.

Deutlich wird jedoch, dass die Alkalische Phosphatase im Serum bei allen anderen Kindern abnimmt.

Während bei x1 und x2 jeweils nur circa 12 % der Messwerte im Normbereich und 88 % der Messwerte über dem Normbereich lagen, lagen zum Messzeitpunkt x3 bereits 36 % der Messwerte im definierten Normbereich und nur noch 64 % der Messwerte über dem Normbereich.

Zum Messzeitpunkt x4 verbesserte sich das Verhältnis der Messwerte im Normbereich zu den Messwerten oberhalb des Normbereiches erneut und es lagen 61 % der Messwerte im Normbereich und 39 % der Messwerte über dem Normbereich.

Der FGF 23-Antikörper Burosumab ist sowohl kurzfristig in der Lage die erhöhte AP zu senken, als auch langfristig die erhöhte AP weiter zu senken und auf einem reduzierten Level zu halten.

Dass diese Veränderungen auf die Behandlung mit Burosumab zurückzuführen sind, lässt sich daraus erkennen, dass andere Werte, die die Alkalische Phosphatase beeinflussen können, wie das 25-OH-Vitamin D, sich nicht veränderten.

Der Abfall der Alkalischen Phosphatase im Serum spricht für eine Normalisierung des Knochenstoffwechsels, was sowohl ein Ziel der Standardtherapie als auch der Rachitis-Therapie im Allgemeinen darstellt.

In verschiedenen Studien ist außerdem die Reduktion der erhöhten AP im Blut durch die Behandlung mit Burosumab belegt [41,60]. Auch der Einfluss von Burosumab auf die

AP im Vergleich zur Standardtherapie wurde untersucht und es konnte festgestellt werden, dass die AP im Blut durch Burosumab stärker sinkt als durch die Standardtherapie [43].

5.5.3 Parathormon

Beim Vergleich der Messwerte des Parathormons gab es keine signifikanten Unterschiede, bis auf den Vergleich der Werte von x2 und x4. Die längerfristige Behandlung mit Burosumab scheint einen Einfluss auf den Parathormon-Spiegel im Blut zu haben. Bei Betrachtung der Messwerte des Parathormons zu den Zeitpunkten x2 und x4 wird klar, dass Burosumab den Parathormon-Spiegel der Patienten senkt (Mittelwert PTH bei x2= 63,5, Mittelwert PTH bei x4= 49,5).

Gordon und Levine berichten davon, dass es jedoch auch einige Patienten gibt, bei denen das Parathormon unter der Therapie mit Burosumab ansteigt, was die Phosphaturie erhöhen kann [60].

5.5.4 25-OH-Vitamin D

Beim Vergleich der Messwerte des 25-OH-Vitamin D zu den verschiedenen Messzeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede. Obwohl alle Patienten zum Messzeitpunkt x1 noch Calcitriol eingenommen haben, lässt sich kein Abfall des 25-OH-Vitamin D-Spiegels von x1 zu x2 beobachten.

Unter der Standardtherapie nahmen zwei der 14 Kinder zusätzlich zum Phosphat und zum Calcitriol täglich 1000 I.E. Cholecalciferol ein. Eines der beiden Kinder wurde auch während der Injektionen des Burosumab weiterhin mit 1000 I.E. Cholecalciferol täglich behandelt. Zusätzlich wurde bei weiteren fünf Kindern, die auf Burosumab umgestellt wurden, ergänzend zum Burosumab die Einnahme von 1000 I.E. Cholecalciferol angeordnet.

Nichtsdestotrotz ist bemerkenswert, dass bei den sieben anderen Kindern, die auf Burosumab umgestellt wurden und kein Cholecalciferol einnahmen, die 25-OH-Vitamin D-Werte auf einem stabilen Niveau blieben. Ursächlich dafür könnte sein, dass sich die Kinder durch den positiven Effekt des Burosumab auf die Muskelleistung und Muskelkraft fitter fühlten und sich beispielsweise mehr bewegten und mehr draußen spielten und durch die vermehrte Sonnenlichtexposition der Haut die Synthese von 25-OH-Vitamin D gesteigert wurde.

5.6 Auxologische Parameter

Die Tatsache, dass sich die Mittelwerte der SD-Scores der Körpergröße zwischen den Zeitpunkten x1 und x4 signifikant unterscheiden, belegt, dass sich die Körpergröße der Patienten in der Studienpopulation durch die Medikamentenumstellung auf den FGF 23-Antikörper Burosumab signifikant verändert hat.

Beim Vergleich der Mittelwerte von x1 und x4 fällt auf, dass der SD-Score von x1 zu x4 deutlich weniger negativ wird, wenn man nur die Größe der Patienten in die Berechnung des Mittelwertes miteinbezieht, die zu den beiden Messzeitpunkten x1 und x4 gemessen wurden (durchschnittlicher SD-Score x1= -2,26, durchschnittlicher SD-Score x4= -1,95). Dies spricht für eine Größenzunahme der Patienten unter der Behandlung mit Burosumab. Diese Größenzunahme entspricht dabei nicht nur der Größenzunahme gleichaltriger Kinder gleichen Geschlechts, sondern die Patienten zeigen sogar ein Aufholwachstum. Sie wuchsen also mehr als gleichaltrige Kinder gleichen Geschlechts zu diesem Zeitpunkt, sonst wären sie nicht in der Lage gewesen, ihre SD-Scores zu verbessern.

Außerdem lässt sich aus dem nicht signifikanten Unterschied der Mittelwerte des BMI ablesen, dass es bei den Patienten trotz Größenveränderung keine Veränderung des BMI gab. Das heißt zusammen mit der Größenzunahme muss auch eine Zunahme des Körpergewichtes erfolgt sein.

Bei Carpenter et al. konnte bereits eine lineare Zunahme des Wachstums unter Burosumab-Therapie gesehen wurde [41] und auch Gordon und Levine beschreiben eine geringe Zunahme der SD-Scores der Größe [60]. Imel et al. beschreiben eine Zunahme des SD-Scores der Größe aber auch der SD-Scores der Wachstumsgeschwindigkeit nach 64 Wochen [43].

Laut Imel et al. könnte Burosumab durch eine Behandlung der zugrundeliegenden Knochenerkrankung, einschließlich der Verbesserung der Rachitis, das Wachstum fördern, was eine verbesserte Entwicklung der Wachstumsplatte und eine Begradigung der unteren Gliedmaßen ermöglicht [43]. Um diese Vermutungen zu bestätigen, sind Langzeitdaten zum Wachstum der Patienten unter Burosumab notwendig.

Bei Ramos et al. konnte eine Wachstumsverbesserung bei drei der fünf beobachteten Kinder gesehen werden, die mit einer Verringerung des Body-Mass-Index einherging [61], weshalb Ramos et al. auf eine Wirkung von Burosumab auf die körperliche Aktivität und die Körperzusammensetzung schloss.

Die positive Wirkung des Burosumab auf den Body-Mass-Index konnten die hier durchgeführten Untersuchungen nicht bestätigen.

Ramos et al. stellten außerdem fest, dass die wachstumsfördernde Wirkung von Burosumab bei wachstumsverzögerten pubertären XLH-Patienten nicht auftritt, ungeachtet der positiven Auswirkungen auf den Phosphatstoffwechsel [61]. Die beiden Patienten, bei denen bei Ramos et al. während der Behandlung mit Burosumab eine stärkere Zunahme der Größen-SD-Scores auftrat, waren jüngeren Alters (sechs und sieben Jahre), weshalb Ramos et al. auf die Zweckmäßigkeit einer frühzeitigen Verabreichung von Burosumab vor der Pubertät hinweisen [61]. Außerdem unterstützen sie die Annahme, dass die Wachstumsbeeinträchtigung bei XLH nicht vollständig von Hypophosphatämie und rachitischen Knochenläsionen abhängt, sodass die Wachstumsverzögerung trotz einer Verbesserung des Mineralstoffwechsels fortbestehen kann [61].

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass längerfristige Studien für eine tatsächliche Beurteilung des Einflusses von Burosumab auf das Wachstum nötig sind. Die vorhandenen Studienergebnisse sprechen für einen positiven Einfluss des Burosumab auf das Wachstum, insbesondere bei einem frühen Start der Medikation. Trotzdem scheint es neben der Hypophosphatämie und den rachitischen Läsionen noch weitere Ursachen für das verringerte Wachstum der XLH-Patienten zu geben, weshalb nicht davon auszugehen ist, dass selbst ein sofortiger Start einer Burosumab-Therapie nach der Geburt zum Erreichen der normalen Zielgröße bei allen XLH-Patienten führen kann.

5.7 Betrachtung der Muskulatur bei Patienten mit XLH

Mughal [2] und Schott und Wills [62] konnten keine Muskelschwäche oder verminderte Muskelspannung bei Patienten mit XLH feststellen. Für die Beschreibung der vorhandenen oder nicht vorhandenen Muskelschwäche nutzten sie ausschließlich die Beobachtung von Patienten mit XLH.

Veilleux et al. konnten in einer ersten Studie zur Testung der Muskulatur bei Patienten mit XLH jedoch zeigen, dass bei an XLH erkrankten Kindern eine deutlich schlechtere Muskelleistung und Muskelkraft im Vergleich zu nicht betroffenen Kindern vorliegt [48].

Sowohl die Referenzwerte von Busche et al. [51], als auch die in der Software der Sprungplatte hinterlegten Referenzwerte sind altersspezifisch. Es existieren keine größenspezifischen Referenzwerte für die Messungen, die mit der Leonardo Mechanograph® GRFP durchgeführt werden können. Laut Rauch et al. wird zumindest die Muskelkraft deutlich stärker von der Größe als von dem Alter der Patienten beeinflusst [54].

Aufgrund der nicht vorhandenen größenspezifischen Referenzwerte sowohl für die Sprungformen, als auch für die Handkraft, ist eine Klärung der Fragestellung, ob die Erkrankung der XLH zusätzlich zum Einfluss auf die Größe auch einen Einfluss auf die Muskelkraft beziehungsweise Muskelleistung hat, oder ob die erkrankten Kinder nur aufgrund der geringeren Größe schlechter als gleichaltrige Kinder gleichen Geschlechts abschneiden, zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Veilleux et al. ließen offen, ob die schlechtere Muskeldichte, die ursächlich für die schlechtere Muskelleistung und -kraft der Patienten mit XLH ist, nur durch die Hypophosphatämie bedingt ist, oder auch durch eine wahrscheinlich geringere körperliche Aktivität [48]. Durch die steigernde Wirkung des Burosumab auf den Phosphatspiegel und die gleichzeitig verbesserte Muskelleistung der Patienten wird jedoch klar, dass die schlechtere Muskelleistung bei Patienten mit XLH zumindest teilweise durch die Hypophosphatämie bedingt ist.

Außerdem hat wahrscheinlich nicht nur die Medikamentenumstellung selbst einen positiven Einfluss auf die Muskelfunktion, sondern auch äußere Umstände. Patienten, bei denen eine Medikamentenumstellung erfolgt ist, sind beispielsweise durch ihre häufigeren Besuche in der Klinik zum Teil auch öfter in physiotherapeutischer Behandlung.

Zusätzlich besitzen Patienten bei neuen Therapien häufig eine deutlich höhere Adhärenz. Es ist schwierig zu überprüfen, inwieweit die Patienten vor der Medikamentenumstellung tatsächlich mehrmals täglich Phosphat und Calcitriol eingenommen haben. Gegebenenfalls hätten durch eine konsequentere Einnahme der Standardmedikation auch deutlich bessere Ergebnisse bei den Muskelleistungs- und Muskelkrafttests erreicht werden können. Andererseits spiegelt insbesondere die eventuell unregelmäßige Einnahme der Standardmedikation die Realität wider. Sie zeigt, wie hoch die Belastung der Patienten durch die mehrmals täglich notwendige Einnahme der Medikamente ist und, dass diese Therapie im Alltag mitunter schwierig umzusetzen ist.

Patienten mit stärkeren Verformungen der Beine scheinen bei den Muskeltests noch schlechter abzuschneiden als Patienten mit weniger ausgeprägten Verformungen [48]. Veilleux et al. beschreiben eine 26 % beziehungsweise 15 % schlechtere relative Muskelleistung bei Patienten mit stärkeren Verformungen der Beine als bei Patienten mit weniger starken Verformungen. Bis dato spielt dieses Erkenntnis jedoch noch keine Rolle bezüglich der Entscheidung zur Korrektur der Fehlstellungen.

Außerdem ist es wichtig, in weiterführenden Studien die Folgen der Muskelschwäche zu analysieren, insbesondere die Langzeitfolgen. Im Alter nimmt sowohl die Muskelleistung als auch die Muskelkraft weiter ab, wobei die Muskelleistung ein starker Prädiktor für die Entstehung funktioneller Defizite bei den Aufgaben des täglichen Lebens und eingeschränkter Mobilität ist [63].

Weiterführenden Studien sollten das Ziel haben zu analysieren, inwieweit andere Therapien, wie zum Beispiel Physiotherapie, neben dem Burosumab einen positiven Einfluss auf die Muskelleistung der Patienten mit XLH haben.

5.8 Evaluation der Behandlung mit Burosumab

Burosumab hat nachgewiesenermaßen einen positiven Einfluss auf die Schwere der Rachitis und kann die Phosphatkonzentration im Serum steigern [41] und das auch gegenüber der Einnahme der Standardmedikation [60]. Außerdem ist ein positiver Effekt von Burosumab auf die Muskelleistung erkennbar und es kommt zu einem vermehrten Größenwachstum während der Behandlung mit Burosumab [41,60].

Einschränkend muss konstatiert werden, dass es bisher keine Langzeiterfahrungen zu der Behandlung mit Burosumab gibt.

Außerdem treten bei den subkutanen Injektionen des Burosumab immer wieder unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Kopfschmerzen, Husten, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Armen oder Beinen auf [41]. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Behandlung der Patienten in Zusammenhang stehend betrachtet werden, treten bei der Therapie mit Burosumab deutlich häufiger auf als bei Einnahme der Standardmedikation (59 % bei Therapie mit Burosumab, 22 % bei Einnahme der Standardmedikation) [43].

Besonders positiv an der neuen Therapie mit Burosumab wäre, wenn durch die Substitution von Burosumab das Risiko der Entstehung einer iatrogenen Nephrokalzinose reduziert werden könnte. Um diese These überprüfen zu können, sind langfristige Studien notwendig.

5.9 Limitationen

Die Aussagekraft der beschriebenen Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt, dass es sich bei der untersuchten Studienpopulation nur um eine geringe Anzahl von Patienten handelt (14 Patienten). Allerdings handelt es sich bei der Erkrankung der XLH um eine seltene Erkrankung (Prävalenz 1/20.000), sodass Studien auch mit wenigen Patienten

notwendig und wertvoll sind, um die Forschung im Bereich der Erkrankung der XLH voranzutreiben.

Trotz des kleinen Patientenkollektivs konnten signifikante Ergebnisse gesehen werden, die bereits vorliegende Ergebnisse anderer Studien bestätigen. Eine Durchführung dieser Untersuchungen an einer größeren Kohorte wäre jedoch wünschenswert. Insbesondere der Einfluss des Burosumab auf die messbare Muskelkraft in Sprüngen wie dem Einbeinsprung, der bei diesem Patientenkollektiv nur von zwei Patienten durchgeführt werden konnte, muss an einer größeren Kohorte getestet werden, in der potentiell mehr Kinder in der Lage sind, den Einbeinsprung korrekt durchzuführen.

Die Untersuchungen erfolgten nicht prospektiv, sondern im Rahmen der klinischen Routine.

Zusätzlich war der Beobachtungszeitraum mit einem Jahr relativ kurz, insbesondere, weil Umbauvorgänge im Bereich der Knochen eine gewisse Zeit benötigen. Veränderungen der Knochen sind eher nach mehreren Monaten, als nach Tagen zu erwarten. Da die Muskulatur mit dem Knochen eine funktionelle Muskel-Knochen-Einheit bildet, muss auch der Muskulatur Zeit gegeben werden, sich an den veränderten Knochen anzupassen. Vielleicht wären im zweiten oder dritten Beobachtungsjahr noch deutlichere Veränderungen sichtbar gewesen.

Trotz der guten Reproduzierbarkeit der durchgeführten Tests sind diese natürlich von der Mitarbeit der Kinder abhängig. Alle Kinder wurden motiviert ihre beste Leistung zu zeigen. Trotzdem ist nicht klar, ob die Kinder wirklich ihre maximale Leistungsfähigkeit abriefen. Bei dem Queen Rania Rehabilitation Center, in welchem die Untersuchungen durchgeführt wurden, handelt es sich jedoch um ein spezialisiertes Zentrum für Kinder-Rehabilitation mit speziell geschultem Personal und sehr patientenorientierten Testbedingungen. Die Untersuchungen finden dort hochstandardisiert statt und die Untersucher können die Mitarbeit der Kinder durch ihre langjährigen Erfahrungen auf diesem Gebiet sehr gut einschätzen und unterstützen.

Zusätzlich wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die zum Teil fehlenden Referenzwerte eingeschränkt. Es gab für keine der Testungen größenspezifischen Referenzwerte, die für Berechnungen verwendet werden konnten, obwohl größenspezifische Referenzwerte im Kindesalter eine größere Aussagekraft in Bezug auf die Muskelkraft haben als altersspezifische Referenzwerte. Referenzwerte für den Balance-Test fehlen bisher vollkommen und die Referenzwerte für die Handkraft wurden mit einem anderen Handkraftmesser als dem hier verwendeten erhoben.

5.10 Schlussfolgerungen

An einer Kohorte von 14 Kindern wurde über ein Jahr zunächst die Muskelleistung von an XLH erkrankten Kindern mit gesunden Kindern beim Zweibeinsprung auf der Leonardo Ground Reaction Force Platform verglichen.

Dabei zeigte sich, dass die Muskelleistung der Kinder mit XLH gegenüber gleichaltrigen gesunden Kindern deutlich vermindert ist, was die Untersuchungen von Veilleux et al. bestätigt [48].

Zudem wurden die Veränderungen der Muskelleistung und -kraft, sowie der Balance, vor dem Hintergrund der Medikamentenumstellung von der Standardtherapie zur modernen Therapie mit Burosumab analysiert.

Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass Burosumab die Muskelleistung von Patienten mit XLH signifikant verbessert.

Zusätzlich wurde auch der Einfluss des Burosumab auf weitere sekundäre Endpunkte, wie die Größenzunahme und verschiedene Laborparameter betrachtet.

Dabei konnten die Ergebnisse von Carpenter et al. [41] und Imel et al. [43] bestätigt werden, dass Burosumab einen positiven Einfluss auf das Größenwachstum der Patienten hat. Ebenso konnte bei den eingeschlossenen Patienten gezeigt werden, dass unter dem Einfluss von Burosumab der Phosphatspiegel im Serum ansteigt, während die Alkalische Phosphatase im Serum sinkt.

In den bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von Burosumab bei XLH im Kindesalter galt die radiologische Veränderung der Rachitisschwere als primärer Endpunkt, während der Einfluss auf den Serumphosphatwert, das Wachstum und die Aktivität sekundär betrachtet wurden [41,43,60].

Für die Kinder selbst spielt jedoch der Einfluss des Burosumab auf radiologische Veränderungen des Knochens und den Phosphatspiegel im Blut nur eine untergeordnete Rolle.

Der Einfluss des Burosumab auf die Muskelleistung und -kraft, die entscheidend für ihre Aktivitäten im alltäglichen Leben, ihre Teilhabe, Lebensqualität und Selbstständigkeit sind, stellen den subjektiv bedeutsamsten Parameter für einen Therapieerfolg der an XLH erkrankten Kinder dar.

Es ist also wichtig, zukünftig auch Kriterien für ein Therapieansprechen zu definieren, die die Lebensqualität der Kinder miteinbeziehen, und nicht nur radiologische Veränderungen und die Korrektur von Laborparametern zu untersuchen.

Außerdem gilt eine vermehrte Muskelleistung und Muskelkraft im Kindes- und Jugendalter als protektiv für im Alter zu erwartende Koordinationsstörungen und den

Knochenabbau. Daher sollte bei neuen Therapien für muskuloskelettale Erkrankungen immer auch der Einfluss auf die Muskelleistung betrachtet werden.

Des Weiteren sollten die empfohlenen Dosierungen für das Burosumab überdacht werden. Bei den durchgeführten Untersuchungen ist aufgefallen, dass für das Erreichen adäquater Serumphosphatspiegel im unteren Normbereich deutlich mehr Burosumab verabreicht werden muss, als bisher empfohlen wird.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Effekte des Burosumab schon nach der relativ kurzen Behandlungsdauer von einem Jahr sehr vielversprechend sind. Durch die Substitution von Burosumab kann radiologisch die Rachitisschwere reduziert werden, die Phosphatspiegel im Serum stabilisieren sich im unteren Normbereich, die erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut der Patienten sinkt und das Längenwachstum sowie die Muskelleistung der Patienten nehmen zu. Es müssen Studien folgen, die die Langzeitbehandlung mit Burosumab untersuchen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6(3): 183-90.
2. Mughal MZ. Rickets. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9(4): 291-9.
3. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4): 802-13.
4. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8): 2062-72.
5. Fuente R, Gil-Pena H, Claramunt-Taberner D, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(1): 107-15.
6. Anonym. Seltene Erkrankungen. Bundesministerium für Gesundheit. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (zuletzt abgerufen am 08.10.2020)
7. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26(7): 1381-8.
8. Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015; 25(2): 221-6.
9. Strom TM, Francis F, Lorenz B, et al. Pex gene deletions in Gy and Hyp mice provide mouse models for X-linked hypophosphatemia. *Hum Mol Genet* 1997; 6(2): 165-71.
10. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1656-63.
11. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2055-61.
12. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74(3): 312-8.
13. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(3): 136-48.
14. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: iv45-54.

15. Anonym. Phosphat (Plasma, Urin). Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Köln. <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Zentrallabor/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 03.10.2020)
16. Thomas L. Anorganisches Phosphat (Pi). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt/Main: TH-Books; 2012: 382.
17. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int* 2006; 70(9): 1548-59.
18. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295(2): E254-61.
19. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008; 118(12): 3820-8.
20. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(2): 171-80.
21. Tenenhouse HS, Martel J, Gauthier C, Segawa H, Miyamoto K. Differential effects of Npt2a gene ablation and X-linked Hyp mutation on renal expression of Npt2c. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(6): F1271-8.
22. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362(9393): 1389-400.
23. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 58.
24. Oliveri MB, Cassinelli H, Bergada C, Mautalen CA. Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Bone Miner* 1991; 12(2): 91-100.
25. Zivcinkjak M, Schnabel D, Billing H, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(2): 223-31.
26. Niederau C, Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption / TmP/GFR. <http://www.labor-limbach-muenchen.de/service/rechenprogramme/tmp/gfr/> (zuletzt abgerufen am 13.10.2020)
27. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 1): 79-81.
28. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2(7929): 309-10.
29. Kenny AP, Glen AC. Tests of phosphate reabsorption. *Lancet* 1973; 2(7821): 158.

30. Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3591-7.
31. Moncrieff MW. Early biochemical findings in familial hypophosphataemic, hyperphosphaturic rickets and response to treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57(1): 70-2.
32. Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets. *Eur J Pediatr* 1998; 157(11): 894-900.
33. Haffner D, Nissel R, Wuhl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 2004; 113(6): e593-6.
34. Keskin M, Savas-Erdeve S, Sagsak E, Cetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(11-12): 1333-7.
35. Patzer L, van't Hoff W, Shah V, et al. Urinary supersaturation of calcium oxalate and phosphate in patients with X-linked hypophosphatemic rickets and in healthy schoolchildren. *J Pediatr* 1999; 135(5): 611-7.
36. Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth. *Clin Invest Med* 1994; 17(2): 123-30.
37. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108(1): E6.
38. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325(26): 1843-8.
39. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 2001; 138(2): 236-43.
40. Anonym. Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-008l_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitiden_2016-05.pdf (zuletzt abgerufen am 30.09.2020)
41. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018; 378(21): 1987-98.
42. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect* 2018; 34(11): 497-506.

43. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10189): 2416-27.
44. Eyres KS, Brown J, Douglas DL. Osteotomy and intramedullary nailing for the correction of progressive deformity in vitamin D-resistant hypophosphataemic rickets. *J R Coll Surg Edinb* 1993; 38(1): 50-4.
45. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466(12): 3078-85.
46. Popkov A, Aranovich A, Popkov D. Results of deformity correction in children with X-linked hereditary hypophosphatemic rickets by external fixation or combined technique. *Int Orthop* 2015; 39(12): 2423-31.
47. Kumar S, Sonanis SV. Growth modulation for coronal deformity correction by using Eight Plates-Systematic review. *J Orthop* 2018; 15(1): 168-72.
48. Veilleux LN, Cheung M, Ben Amor M, Rauch F. Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): E1492-8.
49. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol (1985)* 2000; 89(1): 104-10.
50. Veilleux LN, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. The muscle-bone relationship in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): E990-5.
51. Busche P, Rawer R, Rakhimi N, Lang I, Martin DD. Mechanography in childhood: references for force and power in counter movement jumps and chair rising tests. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13(2): 213-26.
52. Veilleux LN, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10(4): 256-66.
53. Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D, Runge M. Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(1): 128-31.
54. Rauch F, Neu CM, Wassmer G, et al. Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: new reference data and clinical applications in pediatrics. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 505-10.
55. Molenaar HM, Zuidam JM, Selles RW, Stam HJ, Hovius SE. Age-specific reliability of two grip-strength dynamometers when used by children. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(5): 1053-9.

56. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(1): 102-10.
57. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2): 394-415.
58. Anonym. PTH (= Parathormon intakt). Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Köln. <http://www.unsere-uniklinik.de/institute/kchemie/Zentrallabor/Parameter.html> (zuletzt abgerufen am 03.10.2020)
59. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149(8): 807-18.
60. Gordon RJ, Levine MA. Burosumab treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets. *Lancet* 2019; 393(10189): 2364-6.
61. Martin Ramos S, Gil-Calvo M, Roldan V, Castellano Martinez A, Santos F. Positive Response to One-Year Treatment With Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *Front Pediatr* 2020; 8: 48.
62. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1(7960): 626-9.
63. Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55(4): M192-9.

7 ANHANG

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologie der Calcium- und Phosphathomöostase	14
Abbildung 2: Pathophysiologie der XLH	15
Abbildung 3 und 4: Darstellung der typischen radiologischen Veränderungen eines Patienten mit XLH	17, 20
Abbildung 5: Pathophysiologie der XLH mit Angriffspunkt des Burosumab	22
Abbildung 6: Darstellung der Versorgung einer proximalen Tibia mit einer temporären Hemiepiphysiodese durch eight-Plates.....	25
Abbildung 7: Überblick über die ausgewählten Messzeitpunkte	26
Abbildung 8: Beispielmessung eines Patienten beim Zweibeinsprung	31
Abbildung 9: Darstellung der individuellen Verläufe des E.F.I.	39
Abbildung 10: Individuelle Verläufe der maximalen gewichtsbezogenen Leistung beim Chair Rising Test	41
Abbildung 11: Individuelle Verläufe der durchschnittlichen Zeit pro Test beim Chair Rising Test	42
Abbildung 12: SD-Scores der maximalen Kraft beim Zweibeinsprung	43
Abbildung 13 und 14: Alters- und geschlechtsspezifischen SD-Scores der Maximalkraft beim Einbeinsprung	44
Abbildung 15: Individuelle Verläufe der maximalen isometrischen Handkraft	46
Abbildung 16: Individuelle Verläufe der absoluten Werte der relativen Pathlength mit offenen Augen	48
Abbildung 17: Individuelle Verläufe der absoluten Werte der relativen Pathlength mit geschlossenen Augen	49
Abbildung 18 - 30: Individuelle Verläufe der Serum Phosphat Konzentrationen der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten	50 - 54
Abbildung 31: Individuelle Verläufe der Alkalischen Phosphatase im Serum	56
Abbildung 32: Individuelle Verläufe des Parathormons im Serum	58

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Labordiagnostik bei Differentialdiagnose Knochenstoffwechselstörungen ...	18
Tabelle 2: Referenzwerte TRP und TmP/GFR	19
Tabelle 3: Überblick über die Abkürzungen der mithilfe der Leonardo Ground Reaction Force Platform erhobenen Messwerte	30
Tabelle 4: Patientencharakteristika	36
Tabelle 5: Darstellung der Dosierung des Burosumab	37
Tabelle 6: Darstellung der Größe	60
Tabelle 7: Darstellung des BMI	61