

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2026-B-099-z Burosumab

Stand: Juni 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Burosumab

[X-chromosomale Hypophosphatämie 1 Monat - < 1 Jahr]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsauusschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) nach Anlage I der AM-RL für: <ul style="list-style-type: none">- 38. Phosphatverbindungen bei Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Burosumab M05BX05 Crysvita®	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Crysvita is indicated for the treatment of X-linked hypophosphataemia in infants from 1 month to 1 year of age with hypophosphataemia in children with radiographic evidence of bone disease. <i>[bereits zugelassen: Crysvita® wird angewendet zur Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, und bei Erwachsenen. Crysvita wird angewendet zur Behandlung der FGF23-bedingten Hypophosphatämie bei tumorinduzierter Osteomalazie in Verbindung mit phosphaturischen mesenchymalen Tumoren, die nicht durch eine Operation kurativ behandelt oder nicht lokalisiert werden können, bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren, und bei Erwachsenen.]</i></p>
Natrium-glycerophosphat-Ampulle B05XA14 Fresenius	Zur Phosphatsubstitution im Rahmen einer parenteralen Ernährung, schwere Hypophosphatämien. (Stand FI: August 2015)
Natriumphosphat Braun B05XA09	Ersatz von Phosphat bei Mangelerscheinungen (Stand FI: Mai 2015)
Calciumchlorid-Dihydrat/ Magnesiumchlorid-Hexahydrat B05ZB Phoxilium®	Phoxilium® ist für die Anwendung bei Patienten mit normwertigen Kalium- und Phosphat-Konzentrationen im Blut oder bei Hypophosphatämie bestimmt. (Stand FI: September 2017)
Kaliumdihydrogenphosphat/Natriummo	– Therapie und Rezidivprophylaxe des Calciumoxalatsteinleidens – Hypophosphatämie, die durch eine entsprechende Ernährung nicht behoben werden kann.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

nohydrogen-phosphat-Dihydrat G04BC Reducto®-spezial	(Stand FI: Februar 2018)
Vitamin-D	
Calcitriol A11CC04 Decostriol®	Hypophosphatämische Rachitis (sogenannte Vitamin-D-resistente Rachitis, eine schwere, auf Vitamin D nicht ansprechende Form der Englischen Krankheit) (Stand FI: Februar 2020)
Alfacalcidol A11CC03 Tevacidol®	Knochenerweichungen im Erwachsenenalter (Osteomalazie) infolge unzureichender Resorption wie beim Malabsorptions- und Postgastrektomie-Syndrom. Bei Hypoparathyreoidismus oder hypophosphatämischer (Vitamin D-resistenter) Rachitis/Osteomalazie kann eine Zusatztherapie mit Tevacidol dann indiziert sein, wenn ein Calcium-Plasmaspiegel kleiner als 2,2 mmol/l vorliegt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-099z (Beratung nach § 35a SGB V)
Burosumab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. Mai 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

ALP	Alkaline Phosphatase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTH	Parathyroid Hormone
rhGH	recombinant human growth hormone
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XLH	X-chromosomalen Hypophosphatämie

1 Indikation

Behandlung der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 12.05.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 339 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Ali DS et al., 2025 [1, 2, 3].

X-Linked Hypophosphatemia Management in Children: An International Working Group Clinical Practice Guideline

+ Ali DS et al., 2025 [3]. Systematic Review: Efficacy of Medical Therapy on Outcomes Important to Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia

+ Ali DS et al., 2025 [2]: Methodology for the international working group clinical practice guidelines on X-linked hypophosphatemia in children and adults

Zielsetzung/Fragestellung

This manuscript summarizes current evidence as well as recommendations based on an expert clinical practice survey regarding diagnosis and management of XLH in children. We also provide additional details regarding the features of XLH in children that are important in confirming the diagnosis and in the, monitoring and management of XLH.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft teilweise zu

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted from inception to May 2023 in four databases: MEDLINE, Web of Science, EMBASE, and Cochrane Central

LoE

- Cochrane risk-of bias tool, modified by the CLARITY group at McMaster University
- The risk of bias in observational studies was assessed using the modified Ottawa–Newcastle scale

GoR

- Nur GRADEd Empfehlungen
 - We used a structured approach to form and categorize the GRADEd recommendations to either being strong, conditional or weak. The strength of recommendations depended on several factors including the balance between the positive and negative consequences of an intervention, the certainty of evidence, patient values and preferences, as well as considerations of feasibility, acceptability, and equity.

- Strong recommendations were expressed as “We recommend” and received a strong grade when the panel was confident that the desirable effects of the intervention outweighed the undesirable ones.
- The phrase “we suggest” was used for weak or conditional recommendations.
 - Conditional recommendations were structured when the panel concluded that the desirable effects of the intervention probably outweigh the undesirable effects, though there is some uncertainty.
 - Weak recommendations were expressed as “We suggest”, attributed either to low certainty evidence or to a close balance between the desirable and undesirable effects
- Consensus was defined as parameters practiced by 80% of respondents 80% of the time.

Sonstige methodische Hinweise

- Non-GRADEd Empfehlungen: “the panel also developed non-GRADEd statements for questions with insufficient evidence to conduct systematic reviews” [...] “These recommendations were based on a narrative review of the literature and are clearly described as non-GRADEd in the guidelines.”
- Aktualität der Leitlinie: “The current IWG members or their successors intend to revise the recommendations after determining the extent to which new data warrants a revision of the recommendations following a systematic review of the published literature”
- Es werden in der vorliegenden Evidenzsynopse die Empfehlungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten dargestellt.

Empfehlungen

TREATMENT RECOMMENDATIONS* (GRADED)

1. In children 12 months of age and older with XLH, we recommend burosumab therapy over conventional therapy (active vitamin D and phosphate salts) (strong recommendation, moderate certainty).
2. In children 6-12 months of age with XLH, we suggest burosumab therapy over conventional therapy (active vitamin D and phosphate salts) (conditional recommendation, low certainty).

* *We recognize that there may be limitations to drug therapy accessibility*

SR on burosumab vs conventional therapy or no treatment

The primary analysis ultimately included 1 randomized, active-controlled, open-label trial that involved 61 children with XLH, of whom 29 were randomized after a 7-day conventional therapy washout period to receive burosumab and 32 continued on conventional therapy (alfacalcidol 40-60 ng/kg/day or calcitriol 20-30 ng/kg/day, and phosphate salts 20-60 mg/kg/day divided into 3-5 doses per day), and were followed for 64 weeks (17). This RCT was funded by Ultragenyx Pharmaceutical Inc. and Kyowa Kirin International who were responsible for the study design, management, monitoring, pharmacovigilance, statistical and data analysis, and supply of burosumab (17). The second study is a post hoc analysis of the trial, focusing on a subset of patients aged 5 years or older (18). It evaluated patient-reported outcomes, including pain, fatigue, and physical and psychosocial health. The mean (SD) age of included children in the post hoc study was 8.5 (2.2) years, and 45.7% were female.

Comparing burosumab to conventional therapy over 64 weeks, we inferred that burosumab prevents lower limb deformity in children. In our efforts to clinically contextualize the increase in children experiencing radiographic healing of rickets with burosumab compared to conventional therapy (which occurred in 70% of children), we considered the possibility that this difference could prevent the development and progression of lower limb deformities resulting from rickets. Although pain and mobility were assessed in the trial, we still need to determine the impact of burosumab on these parameters

compared to conventional therapy. When evaluating QoL in children based on caregivers' questionnaires, our findings suggest with moderate certainty that burosumab will likely enhance physical health QoL. However, there is a lower level of certainty indicating that it may have minimal or no effect on the psychosocial aspect of QoL. While our primary interest was to assess the impact of burosumab therapy on final height, this was not feasible. The trial included children aged 1 to 12 years. Typically, near-final height is attained by 15 years in girls and 17 years in boys, with final height achieved much later (33). Nonetheless, our evaluation of the impact on height over 64 weeks suggested, with low certainty, that burosumab may increase height in children compared to conventional therapy. It is prudent to highlight that there was an increase in the rate of treatment-emergent adverse events and dental abscesses in those treated with burosumab. However, there were no serious adverse events requiring the discontinuation of therapy.

In addition to the previous outcomes, and due to the absence of other patient-important measures, we made inferences based on surrogate outcomes. These surrogate outcomes included laboratory tests or radiographic measures. While they may not directly reflect patient-important outcomes, they may clinically correlate with specific outcomes that are significant to patients. Among these outcomes, we inferred with low certainty that improvement in serum phosphorus levels and Tmp/GFR, as well as reductions in serum ALP, possibly improve the burden of symptoms caused by chronic hypophosphatemia and rickets. These parameters have been enhanced in children treated with burosumab compared to those treated with conventional therapy.

Lastly, this trial did not evaluate several patient-important outcomes that we had predefined based on our understanding of the disease and its clinical manifestations. These outcomes included the rate of parathyroidectomies, orthopedic corrective surgeries (eg, osteotomy, guided growth, and cranial vault surgeries), fatigue, fractures, auditory involvement, and chronic kidney disease requiring dialysis. We suspect that these omissions may be attributed, in large part, to the relatively short duration of the trial.

SR on Conventional Therapy vs no Treatment (19):

The study is retrospective, involving 43 children followed over 7.5 ± 0.77 years. In this study, all children were treated with conventional therapy and were divided into "good compliance" and "poor compliance" groups. SR on Conventional Therapy vs no Treatment In the second SR, one observational study on conventional therapy vs no treatment with high RoB provided very low certainty of evidence regarding the impact of conventional therapy compared to no treatment on final height (MD 1.9 SDS higher [95% CI 1.0-3 higher], very low certainty).

Referenzen

17. 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. *The Lancet*. 2019;393(10189):2416-2427.
18. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-Reported outcomes from a randomized, active-controlled, open-label, phase 3 trial of burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(5):622-633.
19. Del Pino M, Viterbo GL, Arenas MA, et al. Growth in height and body proportion from birth to adulthood in hereditary hypophosphatemic rickets: a retrospective cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(7):1349-1358.

TREATMENT RECOMMENDATIONS (NON-GRADED)

The panel proposes

1. Commence medical therapy promptly upon confirming XLH diagnosis and hypophosphatemia to optimize outcomes.
2. Treatment is directed at improving radiographic, biochemical and clinical signs of rickets (serum ALP, total or bone-specific), lower limb deformity, physical function, and the optimization of growth by addressing the mineral metabolism abnormalities of XLH.
3. When treating with burosumab, adhere to the recommended starting dose and adjust doses to achieve serum phosphorus levels in the low- to mid-normal (peak) or just below the normal or low-normal (trough) range for age, while avoiding hyperphosphatemia at any point in the dose cycle.

4. Optimal management with burosumab entails dose adjustments based on optimizing serum phosphorus levels for age rather than solely based on weight increases to avoid increasing the risk of hyperphosphatemia.
5. If burosumab is not available, children should be treated with conventional therapy (active vitamin D, usually combined with phosphate salts). Conventional therapy is advised over no treatment.
6. Active vitamin D can be administered with or without phosphate salts, but phosphate salts should not be used as monotherapy.
7. When treating with conventional therapy (active vitamin D with or without phosphate salts), avoid targeting normal fasting serum phosphorus levels to prevent phosphate overdosing or toxicity. [...]
10. The routine use of recombinant human growth hormone for children with XLH and short stature is not advised due to limited benefit noted in randomized clinical trials.
11. Early involvement of orthopedic surgery is crucial to assess for the necessity, and the timing of, any corrective procedures.
12. In tertiary hyperparathyroidism, multigland involvement is expected. Calcimimetics (ie, cinacalcet) can be used on an off-label basis to decrease PTH level in the setting of hypercalcemic hyperparathyroidism, while ensuring close monitoring of serum calcium in order to avoid hypocalcemia. If hyperparathyroidism and hypercalcemia cannot be controlled, subtotal parathyroidectomy should be considered.
13. Burosumab is contraindicated in chronic kidney disease (eGFR < 30 mL/min), and in acute kidney injury. Cautious use is advised if eGFR is between 30 and 60 mL/min with careful monitoring for hyperphosphatemia and changes in eGFR.
14. If clinic blood pressure measures consistently exceed the 95th percentile (for age and height) confirmation with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring or serial home blood pressure measurements is indicated. Treatment should follow current pediatric hypertension recommendations.

Children on Conventional Therapy

Since the 1980s, the usual approach to medical therapy in pediatric XLH has consisted of treatment with oral phosphate salts in combination with an activated vitamin D metabolite (usually calcitriol or alfacalcidol). This conventional therapy approach was more effective than the previously used regimens of high-dose vitamin D (ergocalciferol or cholecalciferol) together with phosphate salts. Moreover, hyperparathyroidism was less frequently seen than with phosphate monotherapy or with high-dose vitamin D. Additionally, the complication of prolonged hypercalcemia from high-dose vitamin D could be avoided. [...] While calcitriol is more potent than alfacalcidol, the half-life of alfacalcidol is longer.

There are no studies comparing the effectiveness of the 2 agents in treating XLH. Evidence is based mostly on studies conducted in patients with secondary hyperparathyroidism in association with chronic kidney disease, the effective dose of alfacalcidol is 1.5 to 2.0 times that of calcitriol, probably explained by the higher bioavailability of calcitriol (68). [...] Active vitamin D monotherapy has been used clinically in XLH, particularly in mild cases; however the greater risk of hypercalciuria with this approach may be a potential challenge as observed in early clinical studies (71). An ongoing clinical trial (NCT03748966) is now evaluating calcitriol as a monotherapy in children and adults with XLH. Further studies are warranted in this area.

Treatment is more effective in addressing skeletal and dental complications when initiated early in the child's course. This improves rachitic growth plate lesions and skeletal deformities, with some improvement in stature. Nevertheless, conventional therapy usually does not result in complete healing of rickets, prevention or full correction of lower limb deformity, or normalization of growth, and orthopedic surgical intervention is frequently required. The care of children with XLH is challenging and based on a paucity of data, and as such, many other groups have provided guidance on the diagnosis and management (70, 72–74).

Conventional therapy requires frequent laboratory monitoring for toxicity and efficacy, and appropriate dose adjustments. Normalization of serum phosphorus for age is never a treatment goal using the conventional treatment regimen due to risk of toxicities (including hyperparathyroidism and worsening

nephrocalcinosis). It is important to focus on clinical outcomes (radiographic signs of rickets, lower limb deformity, physical function, and growth). Decreasing and, if possible, normalization of ALP is, however, important as it indicates improved bone mineralization and healing of the rickets/osteomalacia. It is also advised to provide adequate active vitamin D with the phosphate salts to avoid the complication of hyperparathyroidism. The most common complications of conventional therapy include gastrointestinal side effects, hypercalciuria, nephrocalcinosis, and hyperparathyroidism. Nephrocalcinosis is frequent with or without detectable hypercalciuria (51).

Referenzen

51. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, et al. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: diagnostic imaging and risk factors. *J Endocr Soc.* 2019;3(5):1053-1061.
68. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(3):277-284.
70. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455.
71. Drezner MK, Lyles KW, Haussler MR, Harrelson JM. Evaluation of a role for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *J Clin Invest.* 1980;66(5):1020-1032.
72. Munns CF, Yoo H-W, Jalaludin MY, et al. Asia-pacific consensus recommendations on X-linked hypophosphatemia: diagnosis, multidisciplinary management, and transition from pediatric to adult care. *JBMR Plus.* 2023;7(6):e10744.
73. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:641543.
74. Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect.* 2020;9(10):1051-1056.

Children on Burosumab

The discovery that excess FGF23 plays a major role in the excess renal loss of phosphate led to the development of burosumab, a humanized anti-FGF23 antibody. These developments brought forth a more targeted therapeutic approach for XLH. In pediatric studies, an every-2-weeks regimen of subcutaneously administered burosumab resulted in more rapid normalization of ALP activity, improved renal phosphate reabsorption, and more consistently improved serum phosphorus throughout the dose cycle compared to every-4-weeks dosing (14) or to conventional therapy (44). The favorable biochemical parameters were reflected in improved clinical features of the disease (rickets, lower limb deformities) to a greater extent than conventional therapy, without the burdensome regimen or complication profile of phosphate salts and active vitamin D (44). Real world data have been confirmatory of these earlier studies and have indicated patient preference for burosumab injections every 2 weeks over multiple daily doses of conventional therapy (75). [...]

Local site injection reactions such as urticaria are common but appear minor based on available data, as they did not result in drug discontinuation in the pivotal trial (44). A potential side effect based on the mechanism of blocking FGF23, hyperphosphatemia, may rarely occur, as was described in some patients in the adult trial (37); this requires an immediate dose adjustment. The bulk of the current evidence suggests that the risks of hyperparathyroidism and nephrocalcinosis may be less with burosumab than with conventional therapy, although that experience is not universal (76). Decreases in urinary calcium excretion with burosumab compared to conventional therapy further supports the possibility of a decreased risk of nephrocalcinosis (77).

[...] There is considerable international variability with respect to regulatory approvals for, and market access to, burosumab (based on age of patient and in some cases disease severity). Even where regulatory approval exists, there is disparate public funding across age ranges (with some, but not all, countries funding to as low as 6 months of age or extending coverage to adults). [...]

Referenzen

14. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-1998.
37. Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-1393.
44. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-2427.

75. Kiazeezi D, Stamati A, Karagiannis T, Goulis DG, Christoforidis A. Burosumab efficacy and safety in patients with X-linked hypophosphatemia: systematic review and meta-analysis of real-world data. *Calcif Tissue Int.* 2024;115(3):229-241.

76. Zhukouskaya V, Ertl A, Berkenou J, et al. Hyperparathyroidism after 3 years of burosumab in children affected with X-linked hypophosphatemia. *Ann Endocrinol.* 2023;84(5):544.

77. Harada D, Ueyama K, Oriyama K, et al. Switching from conventional therapy to burosumab injection has the potential to prevent nephrocalcinosis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):791-798.

Role of Recombinant Human Growth Hormone

Short stature is common among patients with XLH, with a disproportionate preservation of trunk height as compared to substantially altered total height (78). Recombinant human growth hormone (rhGH) has been used in several observational studies to attempt to improve the final height in XLH; with some noting increased growth rates (79, 80). However, in a 3-year randomized trial, despite apparent increased growth rate, the treated groups did not differ, and the skeletal disproportion is not ameliorated (81). Moreover, near-final height did not differ between rhGH-treated patients and controls (82). Therefore, we do not recommend routine use of rhGH in short children with XLH.

Referenzen

78. Živičnjak 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):223-231.

79. Ertl D-A, Le Lorier J, Gleiss A, et al. Growth pattern in children with X-linked hypophosphatemia treated with burosumab and growth hormone. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):412.

80. André J, Zhukouskaya VV, Lambert A-S, et al. Growth hormone treatment improves final height in children with X-linked hypophosphatemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):444.

81. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):E2097-E2105.

Orthopedic and Related Surgical Procedures

Surgical management of the lower extremities in XLH ranges from guided growth (a minimally invasive procedure in which a tension-band plate or screw is applied to the epiphysis on the longer side of a limb to inhibit growth and slowly straighten the limb over time in patients with less deformity and open physes) to corrective osteotomies (in severe 3-dimensional deformities or with closed physes). The rate of correction after guided growth surgery is slower in patients with XLH when compared to other deforming disorders. Similarly, patients with XLH are more likely to require secondary procedures and have a lower rate of achieving neutral mechanical alignment (50, 87, 88). However, recent analysis of the burosumab clinical trial suggests that the drug's disease-modifying benefits may halt the progression or even improve the lower limb deformities associated with conventional therapy and minimize the need for surgery, but further investigation is needed (89). An increased incidence of scoliosis in XLH has not been described; however, given the impact of XLH on bone's mechanical properties, careful observation of spinal alignment throughout growth, including the development of scoliosis, is advised (89). Although studies have not systematically compared medical treatment modalities, medical therapy for XLH is likely to be important to orthopedic surgical outcomes.

Referenzen

50. Higuchi C. Orthopedic complications and management in children with X-linked hypophosphatemia. *Endocrines.* 2022;3(3): 488-497.

87. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejin Z, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect.* 2017;6(8):566-573.

88. Grote CW, Nepple JJ, Schoenecker PL, Gottesman GS, Gordon JE, Miller ML. Predicting rates of angular correction after hemiepiphysiodesis in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Orthop.* 2023;43(6):379-385.

89. Frumberg DB, Merritt JL, Chen A, Carpenter TO. Impact of burosumab on lower limb alignment in children with X-linked hypophosphatemia. *J Pediatr Orthop Soc North Am.* 2024;6:100012.

Physical Therapy

Lower limb deformities, bone pain, disproportionate stature, early fatigue, and muscle weakness present functional challenges for children with XLH (45, 46). Physical therapy complements medical and surgical care by assessing bone and joint alignment, pain, strength, and gross motor skills, and intervention directs therapy toward strengthening, range of motion, motor skills, and daily function. Strategic goals include

prevention of falls, modulation of loading and torsion, and activity participation, as to support overall QoL. Examination includes assessment of lower extremity bowing and torsion, foot progression angles, and walking/running patterns (90, 91). Power and mechanics are assessed via jumping and hopping.

Minimal intervention such as clinic-based coaching with education and reassurance may be sufficient for children treated early with limited impairment (92). Orthoses are generally not indicated as they tend to increase in-toeing. Bulky footwear tends to increase tripping.

For untreated or late-treated children affected by pain and deformity, activity modification, protective strategies, and pain reduction are particularly important. For those undergoing alignment surgery, postoperative strengthening, functional mobility, gait training, and use of assistive devices come into play (87, 93).

Caution with higher-impact (contact sports, running, jumping) and higher-torsion (gymnastics, wrestling, tennis) activities, paired with lesser-impact activities (swimming, cycling, climbing, yoga, dance, martial arts), is prudent for lifespan health and overall QoL.

Referenzen

45.Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, et al. Lower limb deformity and gait deviations among adolescents and adults with X-linked hypophosphatemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:754084.

46.Mindler GT, Kranzl A, Stauffer A, Haeusler G, Ganger R, Raimann A. Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Gait Posture*. 2020;81:78-84.

87.Gizard A, Rothenbuhler A, Pejin Z, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect*. 2017;6(8):566-573.

90.Scorcelletti M, Kara S, Zange J, et al. Lower limb bone geometry in adult individuals with X-linked hypophosphatemia: an observational study. *Osteoporos Int*. 2022;33(7):1601-1611.

91.Schwartz MH, Rozumalski A. The Gait Deviation Index: a new comprehensive index of gait pathology. *Gait Posture*. 2008; 28(3):351-357.

92.Bonnet-Lebrun A, Linglart A, De Tienda M, et al. Combined gait analysis and radiologic examination in children with X-linked hypophosphatemia. *Clin Biomech (Bristol)*. 2023;105:105974.

93.Kocaoglu M, Bilen FE, Sen C, Eralp L, Balci HI. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93(1):52-56.

DENTAL RECOMMENDATIONS (NON-GRADED)

1. Early treatment in children with either (active vitamin D and phosphate salts, or burosumab) is indicated to improve tooth mineralization and reduce the number of dental infections.

4. Sealing pits and fissures with flowable resin composite on both temporary and permanent teeth as soon and as frequently as required is advised.

5. Optimizing medical treatment of XLH with either (active vitamin D and phosphate salts, or burosumab) if orthodontic treatment is required.

Prevention and Management

A dentist must be part of the multidisciplinary team caring for patients with XLH (1, 70, 94, 95). Dental visits are recommended in children every 6 months. Sealing identified pits and fissures of both temporary and permanent teeth is advised (70, 108). A thorough clinical examination should be performed to search for pulp necrosis. [...] Optimized general medical treatment of XLH should be established before initiation of any necessary orthodontic treatment.

Referenzen

1.Baroncelli GI, Mora S. X-Linked hypophosphatemic rickets: multisystemic disorder in children requiring multidisciplinary management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:688309.

70.Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435-455.

94.Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):366-384.

95.Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-R30.

108.Douyere D, Joseph C, Gaucher C, Chaussain C, Courson F. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets—prevention of spontaneous dental abscesses on primary teeth: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(4):525-530.

Comparative Effects of Burosumab and Conventional Therapy on Dental Complications

Early conventional therapy with good compliance improves dentin and potentially cementum mineralization (103), and reduces dental infections in children (4, 112). While an RCT comparing conventional therapy and burosumab in children showed more dental infections in the burosumab group, a post hoc analysis showed fewer infections in children treated with burosumab before age 5 (113). In a prospective case-control study involving 10 children treated with burosumab for 3 years, enlarged pulp chambers persisted but only one child developed a dental abscess (114). A single-center, retrospective study showed positive outcomes on the incidence of dental abscess in the 33 children treated with burosumab vs the 38 treated with conventional therapy (115).

Referenzen

- 4.Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10): 3625-3632.
- 103.Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedian M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis.* 2007;13(5):482-489.
- 112.Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues J-J, Godeau G, Garabédian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr.* 2003;142(3):324-331.
- 113.Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Effect of burosumab compared with conventional therapy on younger vs older children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3241-e3253.
- 114.Brener R, Zeitlin L, Lebenthal Y, Brener A. Dental health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) after three years of burosumab therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:947814.
- 115.Gadion M, Hervé A, Herrou J, et al. Burosumab and dental abscesses in children with X-linked hypophosphatemia. *JBMR Plus.* 2022;6(11):e10672.

Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin, 2024 [4, 5].

Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin e.V. (DGKiZ) Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro) Deutsche Gesellschaft für computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Versorgung seltener, genetisch bedingter Erkrankungen der Zähne; S3-Leitlinie, Langfassung

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie erstreckt sich ausschließlich auf den Versorgungsbereich der primär-zahnärztlichen, ambulanten Versorgung.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu. Kein externes Begutachtungsverfahren
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Der Zeitraum für die Suche war für die Kalenderjahre 2000 bis 2021 August 2022. Im März 2023 fand eine Recherche für das Kalenderjahr 2022 statt.

LoE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und GRADE

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	Wie gut wurde die Studie durchgeführt, um Verzerrungen zu minimieren? Codieren Sie wie folgt: How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2	Sind Sie unter Berücksichtigung klinischer Erwägungen, Ihrer Bewertung der verwendeten Methodik und der statistischen Aussagekraft der Studie sicher, dass der Gesamteffekt auf die Studienintervention zurückzuführen ist? Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>
2.3	Sind die Ergebnisse dieser Studie direkt auf die von dieser Leitlinie angesprochene Patientengruppe übertragbar?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>

Evidenzqualität		Beschreibung
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Es ist sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	⊕⊕⊕⊖	Es liegt viel Vertrauen in den Effektschätzer vor, d.h. der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass dieser relevant verschieden ist.
Niedrig	⊕⊕⊖⊖	Das Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt. Der wahre Effekt kann durchaus deutlich vom Effektschätzer anweichen.
Sehr niedrig	⊕⊖⊖⊖	Es gibt nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer, d.h. der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

GoR

Tabelle 7 Formulierung der Empfehlungsstärke.

Empfehlungsgrad	Positiv-Formulierung	Negativ-Formulierung	Symbol
Stark	soll/ wir empfehlen	soll nicht/ wir empfehlen nicht	↑↑
Moderat	sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	↑
Offen	kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	↔

Tabelle 8 Klassifikation der AWMF zur Konsensstärke.

Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75 bis 95 % der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 bis 75 % der Teilnehmer
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Sonstige methodische Hinweise

- Gültigkeit der Leitlinie: 30. Juni 2024 bis 29. Juni 2029

Empfehlungen

Handlungsempfehlungen zur zahnärztlichen Versorgung von XLH-Betroffenen im Milch- und Wechselgebiss (Kinder bis 12 Jahre)

25. Konsensbasierte Empfehlung (2024 neu)	
In der ersten Dentition sollen bei hereditärer hypophosphatämischer Rachitis (X-chromosomaler Hypophosphatämie, XLH) avitale, fistelnde, mit einer apikalen Parodontitis behaftete oder gelockerte und Schmerzen verursachende Zähne extrahiert werden.	Empfehlungsgrad
	↑↑
Betrachteter Endpunkt: Schmerzreduktion	
Evidenzquellen/ Literatur: Expertenkonsens; <ul style="list-style-type: none"> • Endodontie im Milchgebiss. Wissenschaftliche Mitteilung der Deutschen Gesellschaft für Kinderzahnmedizin (DGKiZ) und der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) [Kühnisch et al. 2011] • Kapitel 7.8.3 	
Qualität der Evidenz (GRADE): Nicht anwendbar.	
Abstimmungsergebnis: 24x Zustimmung/ Keine Ablehnung/ 1x Enthaltung, davon eine Enthaltung wegen Interessenkonflikt 100 % Konsensstärke (ohne Enthaltungen)	Starker Konsens

Begründung des Empfehlungsgrades mit Darlegung der Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention: Basierend auf der vorhandenen Literatur ist die genannte Therapiemaßnahme in der ersten Dentition geeignet, bei XLH-Betroffenen eine Schmerzreduktion zu erzielen. Dies stellt einen hohen Nutzen für XLH-Betroffene dar. Durch den Verlust der Zähne der ersten Dentition können relevante Funktionen des orofazialen Systems beeinträchtigt werden. Diese können teilweise durch plutzerhaltende Maßnahmen kompensiert werden.

Darlegung der Evidenzgrundlage: Bei der betrachteten Therapiemaßnahme handelt es sich um ein etabliertes und anerkanntes Verfahren im Gebiss der ersten Dentition. Für die spezifische Nutzung bei XLH-Betroffenen liegen konsenterte Empfehlungen vor (Kühnisch et al. 2011, Kapitel 7.8.4). Der Evidenzgrad der Empfehlung ist sehr niedrig, da nur einzelne Fallberichte vorliegen. Klinischen Studien oder darauf aufbauende systematische Reviews/ Meta-Analysen sind nicht vorhanden.

7.11.1 Altersunabhängige Handlungsempfehlung

23. Konsensbasierte Empfehlung (2024 neu)	
Um eine Infektion der Pulpa und einen weiteren Substanzverlust zu vermeiden, soll exponiertes koronales Dentin adhäsiv abgedeckt und sollen kariöse Läsionen frühzeitig therapiert werden.	Empfehlungsgrad
	↑↑
Betrachteter Endpunkt: Zahnüberleben, Funktionserhalt	
Evidenzquellen/ Literatur: Expertenkonsens, Fallbericht: [Douyere 2009], Kapitel 7.8.1	
Qualität der Evidenz (GRADE): Nicht anwendbar.	
Abstimmungsergebnis: 19x Zustimmung/ 1x Ablehnung/ 4x Enthaltung, davon eine Enthaltung wegen Interessenkonflikt 95 % Konsensstärke (ohne Enthaltungen)	Starker Konsens

Begründung des Empfehlungsgrades mit Darlegung der Abwägung von Nutzen und Schaden der Intervention: Basierend auf der vorhandenen Literatur sind die genannten Diagnostik- und Therapiemaßnahmen geeignet, die durch XLH-bedingten Zahnhartsubstanzveränderungen frühzeitig zu erkennen und die Ausbreitung von Infektionen zu minimieren. Dies signalisiert einen hohen Nutzen für XLH-Betroffene. Die Infektionsreduktion kann durch minimal-invasiven Maßnahmen durch Abdecken des Dentins erreicht werden. Beim Vorliegen von kariösen Läsionen sollen restaurative Maßnahmen frühzeitig zum Einsatz kommen, um durch zahnschonendes Vorgehen eine iatrogene Schädigung der Pulpa zu vermeiden.

Darlegung der Evidenzgrundlage: Bei den betrachteten diagnostischen Maßnahmen handelt es sich um etablierte und anerkannte Verfahren. Für die spezifische Nutzung bei XLH-Betroffenen liegen konsenterte Empfehlungen vor [Haffner et al. 2019, González-Lamuño et al. 2022, Munns et al. 2023]. Für die beiden konsensbasierten Empfehlungen ist der Evidenzgrad sehr niedrig, da nur Einzelfallberichte ohne lange Nachbeobachtungszeit vorliegen. Klinischen Studien oder darauf aufbauende systematische Reviews/ Meta-Analysen sind nicht vorhanden.

7.7 Medizinische Therapie

Lange Zeit war eine möglichst früh einsetzende, regelmäßige orale Gabe von Phosphat und aktivem Vitamin D die Standardbehandlung bei XLH. Die gleichzeitige Einnahme von aktivem Vitamin D verbessert die intestinale Kalziumabsorption und verhindert die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, der bei einer alleinigen Phosphattherapie auftreten kann. Diese „konventionelle“ medikamentöse Therapie besteht aus mindestens 4 bis 6 über den Tag verteilten Gaben von Phosphat in Kombination mit aktivem Vitamin D. Mit der Kombinationstherapie wird versucht, das über die Nahrung zugeführte Phosphat vermehrt über den Darm aufzunehmen und in den Körper einzuschleusen [Schnabel und Haffner 2005]. Im Idealfall gelingt es, so viel Phosphat in das Skelettsystem zu transportieren, dass sich die Aktivität des Knochenumsatz-Wertes – der alkalischen Phosphatase im Serum – weitgehend normalisiert, der Knochen gut mineralisiert und damit stabil und belastbar wird, und sich das Wachstum verbessert. Je früher die Therapie eingeleitet wird, umso geringer ist das Risiko skelettaler Manifestationen.

Größere Gaben von Phosphat können zu Durchfall, Bauchschmerzen und Erbrechen führen. Dieses kann Auswirkungen auf die Therapieadhärenz der Betroffenen haben. Die mehrmals tägliche orale Einnahme saurer Phosphatpräparate kann zu Erosion des Zahnschmelzes und dadurch im Laufe der Zeit zur Exposition von Dentin führen [Chavez et al. 2020].

Seit 2018 steht für Betroffene mit XLH mit dem röntgenologischen Nachweis einer Knochenerkrankung ab dem 2. Lebensjahr eine Therapie mit einem rekombinanten, vollständig humanen monoklonalen Immunglobulin G (IgG) 1-Antikörper zur Verfügung (Wirkstoff Burosumab: Crystvita[®], Kyowa Kirin GmbH, Düsseldorf). Burosumab bindet an FGF23 und blockiert dessen Aktivität. Dadurch wird die renale Phosphatausscheidung gesenkt und der Serum-Phosphat-Spiegel erhöht. Des Weiteren wird die Bildung von Vitamin D erhöht, sodass die intestinale Aufnahme von Phosphat und Kalzium verbessert wird [Rothenbuhler 2020]. Das Medikament wird alle 2 bis 4 Wochen subkutan injiziert.

Die Zahnkronen aller Zähne der ersten Dentition sind in der Regel bis zum 11. Lebensmonat mineralisiert. Bis zum 24. Lebensmonat ist die Mineralisation der Zahnkronen der 6-Jahrmolaren und der Frontzähne der zweiten Dentition bereits weit fortgeschritten [Radlanski 2011]. Liegt eine positive Familienanamnese vor, kann eine systemische Behandlung frühzeitig begonnen werden. [...]

Ein Therapiebeginn mit aktivem Vitamin D und Phosphat oder einem FGF23-Antikörper in diesem Zeitraum kann Mineralisationsdefekte an den Zähnen der ersten Dentition nicht vermeiden. Die Mineralisation von einigen Zähnen der zweiten Dentition lässt sich dadurch jedoch noch positiv beeinflussen [Batra et al. 2006, Opsahl Vital 2012, Sabandal et al. 2015]. Je früher eine medikamentöse Therapie begonnen wird, desto mehr Zähne der zweiten Dentition können von einer solchen Therapie profitieren [Haffner et al. 2019].

Eine möglichst frühzeitig einsetzende, ausreichend dosierte und kontinuierlich durchgeführte Gabe von aktivem Vitamin D und Phosphat verbessert die Dentinmineralisation wesentlich und verhindert eine Zementhypoplasie [Biosse Duplan 2017, Haffner et al. 2019, Linglart et al. 2014, Rothenbuhler et al. 2020]. Eine systemische XLH-Therapie wäre daher unmittelbar ab der Geburt wünschenswert, da in diesem Zeitraum die Mineralisation der Zähne der zweiten Dentition einsetzt [Linglart et al. 2014]. Je früher mit der konventionellen Behandlung während der Wachstumsphase begonnen und je länger dieses beibehalten wird, desto geringer ist die Inzidenz von Karies, Zahnabszessen und Parodontitis im Vergleich zu einem späten Behandlungsbeginn oder einer frühen Beendigung der Supplementierung [Biosse Duplan et al. 2017, Chaussain-Miller et al. 2003, Connor et al. 2015, González-Lamuño et al. 2022, Haffner et al. 2019, Linglart et al. 2014, Marin et al. 2021, Trombetti et al. 2022].

Bislang sind nur wenige Studien publiziert, die die Auswirkungen von Burosumab auf die Zähne bzw. die dentalen Symptome untersuchen. Da eine Therapie mit Burosumab erst seit wenigen Jahren zur Verfügung steht, wurden alle Betroffenen, die in diesen Studien mit Burosumab behandelt wurden, zuvor seit der Diagnose ihrer Erkrankung konventionell mit aktivem Vitamin D und Phosphat therapiert [Brener et al. 2021, Gadion et al. 2022, Imel et al. 2019, Imel 2021, Ward et al. 2022].

Aufgrund des relativ hohen mittleren Alters der Studienpatienten (5,8 ± 3,4 Jahre [Imel et al. 2019, Imel 2021, Ward et al. 2022], 7,86 ± 3,76 Jahre [Gadion et al. 2022], 8,8 ± 3,8 Jahre [Brener et al. 2021]) und der verhältnismäßig kurzen Beobachtungsdauer (64 Wochen [Imel et al. 2019, Imel 2021, Ward et al. 2022], mindestens ein Jahr [Gadion et al. 2022], 3 Jahre [Brener et al. 2021]) ist es nur bedingt möglich, Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Zahnabszessen und Karies zwischen der konventionell und der in diesem Zeitraum mit Burosumab behandelten Gruppe auf den Einfluss von Burosumab zurückzuführen, da die strukturellen Veränderungen des Dentins an den Zähnen der ersten Dentition und den durchbrechenden Zähnen der zweiten Dentition bereits manifest waren. Insofern verwundert es nicht, dass in einer Studie Zahnabszesse in der mit Burosumab behandelten Gruppe sogar häufiger als unter konventioneller Therapie beobachtet wurden [Imel et al. 2019, Imel 2021, Ward et al. 2022], während andere Studien fanden, dass die durchschnittliche Anzahl der Zahnabszesse pro Monat in der Burosumab-Gruppe im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe [Gadion et al. 2022] oder im Vergleich zu der Zeit vor Beginn der Burosumab-Therapie signifikant reduziert war [Brener et al. 2021]. Erst bei einer Altersdifferenzierung (< bzw. > 5 Jahre) sind in einer Studie Unterschiede hinsichtlich des Symptoms Zahnabszesse erkennbar. Während bei den jüngeren Kindern in der Burosumab-Gruppe keine Abszesse beobachtet wurden, wurden diese bei 25 % der weiterhin konventionell behandelten Kinder gesehen. Bei den älteren Kindern dreht sich dieses Verhältnis allerdings um (Burosumab: 53 %, konventionell: 0 %) [Ward et al. 2022]. Es bleiben die Ergebnisse von Studien abzuwarten, in denen die Kinder ausschließlich und ab einem möglichst frühen Zeitpunkt mit Burosumab behandelt wurden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2026)
am 11.05.2026

#	Suchschritt
1	[mh Hypophosphatemia]
2	[mh rickets]
3	(hypophosphatem* OR hypophosphataem* OR ricket*):ti,ab,kw
4	(XLH OR XLHR):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2021 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from May 2024 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 11.05.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Hypophosphatemia[mh]
2	rickets[mh]
3	hypophosphatem*[tiab] OR hypophosphataem*[tiab] OR ricket*[tiab]
4	XLH[tiab] OR XLHR[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
7	(#6) AND ("2021/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	(#5) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR

#	Suchschritt
	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3] OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2021/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	(#12) NOT (#8)
14	(#13) AND ("2024/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.05.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ali DS, Carpenter TO, Imel EA, Ward LM, Appelman-Dijkstra NM, Chaussain C, et al.** X-linked hypophosphatemia management in children: an international working group clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(7):2055-2070. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaf093>.
 2. **Ali DS, Khan AA, Mirza RD, Appelman-Dijkstra NM, Brandi ML, Carpenter TO, et al.** Methodology for the international working group clinical practice guidelines on X-linked hypophosphatemia in children and adults. *J Bone Miner Metab* 2025;43(3):193-202. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-025-01585-z>.
 3. **Ali DS, Mirza RD, Hussein S, Alsarraf F, Alexander RT, Abu Alrob H, et al.** Systematic review: Efficacy of medical therapy on outcomes important to pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(5):1205-1217. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaf011>.
 4. **Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin (DGKiZ), Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), Deutsche Gesellschaft für computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ), Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK).** Versorgung seltener, genetisch bedingter Erkrankungen der Zähne; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 083-048. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-048l_S3_Versorgung_seltener_genetisch_bedingter_Erkrankungen_Zaehne_2025-04.pdf.
 5. **Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin (DGKiZ), Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), Deutsche Gesellschaft für computergestützte Zahnheilkunde (DGCZ), Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK).** Versorgung seltener, genetisch bedingter Erkrankungen der Zähne; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 083-048. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-048m_S3_Versorgung_seltener_genetisch_bedingter_Erkrankungen_Zaehne_2025-04.pdf.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo