



Endokrinologische Therapien

Therapie der Rachitiden im Kindes- und Jugendalter

von Dirk Schnabel

Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. P. M. Holterhus, Dr. R. Schmedemann

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Gesamtherstellung:

dfn! Druckerei Fotosatz Nord, Kiel, www.dfn-kiel.de

ISBN-Nr.: 978-3-924691-41-X

1. Auflage, Kiel 2013

Endokrinologische Therapien

**Therapie
der Rachitiden
im Kindes-
und Jugendalter**

Dirk Schnabel

Herausgeber:

P. M. Holterhus

R. Schmedemann

Wichtiger Hinweis:

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. In jedem Fall und insbesondere bei Abweichungen von den Empfehlungen erfolgen das therapeutische Vorgehen und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des Arztes.

Vorwort

Nachdem sich der fünfte Band der Bücherreihe „Endokrinologische Therapien“ mit der Osteogenesis imperfecta, also einer Erkrankung der bindegewebigen Matrix des Knochens beschäftigt hat, stehen im sechsten Band die Rachitiden, also Erkrankungen mit einer gestörten Knochenmineralisierung im Vordergrund. Grundsätzlich kann das normalerweise fein regulierte Produkt von Calcium und Phosphat im Serum durch eine Verminderung von Calcium bei den calcipenischen Rachitiden oder eine Verminderung von Phosphat bei den hypophosphatämischen Rachitiden gestört sein. Besonders bei den hypophosphatämischen Rachitiden sind durch Aufdeckung der komplexen Regulationsvorgänge und der daran beteiligten Gene in den letzten Jahren erhebliche wissenschaftliche Fortschritte erzielt worden, die zu einem besseren Verständnis der Phosphatregulation und einer differenzierten Einteilung geführt haben. Auch die calcipenischen Rachitiden bedürfen einer sorgfältigen Differentialdiagnostik und Einteilung als Basis für eine spezifische Therapie.

Die Herausgeber sind glücklich, mit Herrn Dr. med. Schnabel einen deutschlandweit und international anerkannten Autor für das komplexe Thema der Rachitiden im Kindes- und Jugendalter gefunden zu haben. Dr. Schnabel ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderendokrinologe und Diabetologe und leitet seit 2005 in der Funktion eines Leitenden Oberarztes die Abteilung „Interdisziplinär“ des Sozialpädiatrischen Zentrums für chronisch kranke Kinder der Charité. Dr. Schnabel ist neben seinen klinischen Verpflichtungen als ausgewiesener Spezialist für Knochenerkrankungen des Kindes- und Jugendalters wissenschaftlich und ehrenamtlich aktiv. So wirkte er bei der Erstpublikation zur hereditären hypophosphatämischen Rachitis mit Hypercalzurie (SLC34A3)

sowie der autosomal rezessiven hypophosphatämischen Rachitis Typ 2 (ENPP1) mit. Er leitet zusammen mit Prof. D. Haffner die weltweit einzige randomisierte, kontrollierte, multizentrischen Studie zur Behandlung von kleinwüchsigen Patienten mit Phosphatdiabetes mit Wachstumshormon. Seit 2002 ist Dr. Schnabel Arbeitsgruppenleiter der AG Knochenstoffwechsel der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie bzw. der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie e.V. Er ist Verfasser der Leitlinien zum Vitamin-D-Mangel, zu den Vitamin-D-abhängigen Rachitiden und zur Hereditären hypophosphatämischen Rachitis. In bewährter Weise konzentriert sich das vorliegende Buch nach einer kurzen Einleitung auf die medikamentöse Therapie der Rachitiden. Dr. Schnabel bezieht sich dabei sowohl auf die aktuelle Literatur als auch auf die gültigen Leitlinien. Den Zielen der Buchreihe entsprechend profitiert auch der sechste Band „Endokrinologische Therapien“ von der langjährigen klinischen Erfahrung des Autors, die die Nuancen und Gewichtungen einzelner Aussagen abrundet.

Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus

Vorwort

Das Thema Vitamin D hat in den letzten Jahren eine Publikationswelle sowohl in der wissenschaftlichen als auch in der populärmedizinischen Literatur ausgelöst. Viele dem Vitamin D zugewiesene Wirkungen basieren bisher allerdings nur auf epidemiologischen Studien, die erst noch in prospektiven, kontrollierten Studien bestätigt werden müssen. Der schwere Vitamin-D-Mangel mit klinischer Entwicklung einer Rachitis scheint an Häufigkeit zuzunehmen. Neben den erworbenen Formen der Rachitis, gibt es aber auch zahlreiche hereditäre Rachitisformen.

In dem Büchlein wird die Pathophysiologie der wichtigsten calcipenischen und hypophosphatämischen Rachitiden sowie deren Behandlung, aber auch mögliche zukünftige Therapieformen dargestellt. Es basiert auf den Inhalten internationaler Publikationen, nationaler und internationaler Leitlinien, sowie auf den Erfahrungen eines pädiatrisch-endokrinologischen Zentrums in dem u.a. metabolische Knochenerkrankungen ein Schwerpunkt sind.

Dr. med. Dirk Schnabel

Inhaltsverzeichnis

1.	Definitionen und pathophysiologische Grundlagen	10
2.	Diagnostik	12
3.	Calcipenische Rachitiden	13
3.1.	Erworbene Formen	13
3.2.	Hereditäre Formen	14
3.2.1.	Diagnostik	14
4.	Hypophosphatämische Rachitiden	15
4.1.	Diagnostik	16
5.	Therapie	17
5.1.	Calcipenische Rachitiden	17
5.1.1.	Vitamin-D-Mangel-Rachitis	17
5.1.1.1.	Vitamin-D-Prophylaxe / Bedarf	18
5.1.2.	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1	18
5.1.3.	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2	19
5.1.4.	Verlauf der Rachitis	19
5.1.5.	Besondere Therapiekonstellationen	19
5.1.5.1.	Tetanische Zustände, hypocalcämischer Krampfanfall	19
5.1.5.2.	Fehlendes Ansprechen auf Vitamin D	20
5.2.	Hypophosphatämische Rachitiden	20
5.2.1.	Hypophosphatämische Rachitis (ohne HHRH)	20
5.2.2.	Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie (HHRH)	22
5.2.3.	Medikamentöse Therapie der Nephrocalcinose	22
5.2.4.	Wichtige Regeln der medikamentösen Therapie	22
5.2.5.	Therapieziele der Behandlung	22
5.2.6.	Chirurgische Intervention	22
5.2.7.	Medikamentöse Therapie bei Erwachsenen mit hypophosphatämischer Rachitis	23
5.2.8.	Therapieausblick	23
5.2.8.1.	Anti-FGF-23-Antikörper-Therapie	23
5.2.8.2.	Calcitonin	24
5.2.8.3.	Cinacalcet	24
5.2.8.4.	Hexa-D-Arginin	24
5.2.8.5.	Biosynthetisches Wachstumshormon	24
6.	Literaturverzeichnis	26

1. Definitionen und pathophysiologische Grundlagen

Die Rachitis ist eine Mineralisationsstörung im Bereich der Wachstumsfuge, die zu einer Hemmung der Apoptose der hypertrophischen Chondrozyten führt. Im Gegensatz dazu stellt die Osteomalazie eine Hemmung der Reifung und Mineralisation in den Osteoblasten im Bereich von Kortikalis und Spongiosa dar (26). Im Kindes- und Jugendalter kommen beide Defekte gleichzeitig vor. Beim Erwachsenen kann nach erfolgtem Epiphysenschluss nur eine Osteomalazie auftreten. Pathogenetisch können zwei Gruppen unterschieden werden (23):

- Die calcipenische Rachitis. Sie wird verursacht vorwiegend durch einen Calcium-Mangel, als Folge einer verminderten endogenen Bildung von Vitamin D bzw. Vitamin-D-Metaboliten, einer verminderten exogenen Aufnahme von Vitamin D oder sehr selten durch eine verminderte Vitamin-D-Wirkung.
- Die hypophosphatämische Rachitis. Sie wird verursacht durch eine Herabsetzung der Phosphatrückresorption im proximalen Nierentubulus, bei Frühgeborenen auch durch eine geringe Phosphatzufuhr.

Der Calciumstoffwechsel wird vorwiegend durch die beiden Hormone Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (1,25(OH)₂D) = Calcitriol) durch Einwirkung auf ihre wichtigsten Zielorgane Darm, Skelett und Nieren gesteuert. Vitamin D₃ (Cholecalciferol) wird zum überwiegenden Teil unter Einwirkung ultravioletter UV-Strahlen (290-315 nm) in der Haut (tiefe Schichten der Epidermis) aus 7-Dehydrocholesterin gebildet. Der kleinere Anteil des täglichen Vitamin-D-Bedarfs wird enteral resorbiert (Vitamin D₂ aus pflanzlichen, Vitamin D₃ aus tierischen Produkten). Nach Bindung an ein spezifisches Transportprotein (Vitamin-D-Bindungsprotein, DBP) werden Vitamin D₂ und Vitamin D₃ zur Leber transportiert. In den Lebermikrosomen erfolgt durch Vitamin-D-25-Hydroxylase (10) zunächst enzymatisch die Bildung von 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (25-OHD) und anschließend im proximalen Nierentubulus durch die 1- α -Hydroxylase die Hydroxylierung zum aktiven Vitamin-D-Hormon (1,25(OH)₂D) (13).

Im Vergleich zum Vitamin D ist das 25-OHD metabolisch 10-fach, das 1,25(OH)₂D 1.000-fach stärker wirksam.

Die Vitamin-D-Metaboliten stimulieren an der Niere direkt die tubuläre Calcium- und Phosphat-Reabsorption und am Darm die Calcium- und Phosphat-Absorption entweder direkt oder durch Stimulation der Calcium-Bindungsprotein-Synthese. Des Weiteren regt Calcitriol die Os-

teoblasten zur vermehrten Cytokin-Synthese an. Cytokine induzieren die Osteoblastogenese. Parathormon (PTH) wird aus höhermolekularen Vorstufen in der Nebenschilddrüsenzelle gebildet. Die Regulation der PTH-Sekretion erfolgt durch ein Second-Messenger-System des Calcium-Sensing Rezeptors (CaSR), der wie PTH ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor ist. Die Aktivierung des CaSR erfolgt im Wesentlichen durch Bindung des Liganden (Hormon Calcium) an den Rezeptor (10). Nachfolgend werden verschiedene Signaltransduktionswege (Phospholipase C, Inositol-1,4,5-trisphosphat, Diacylglycerol) aktiviert. Das second messenger System reguliert die Freisetzung von PTH, die PTH-Gen-Expression und die Synthese bzw. den verstärkten intrazellulären Abbau von PTH. PTH stimuliert direkt am Nierentubulus die Calcium-Reabsorption während die Phosphat-Rückresorption gehemmt wird. Des Weiteren regt PTH die 1- α -Hydroxylierung des 25-OHD an. Am Darm kommt es somit direkt über eine vermehrte Calcitriol-Konzentration zu einer verstärkten Calcium- und Phosphat-Reabsorption. PTH stimuliert direkt die Osteoblasten zur vermehrten Cytokin-Freisetzung, die wiederum die Osteoblasten zur Freisetzung von Calcium aus dem Skelettsystem anregen (21).

Die Serum-Phosphat-Konzentration wird reguliert über Calcitriol, Fibroblasten- Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) und Parathormon.

Ein chronischer Phosphat-Mangel führt über eine gesteigerte 1- α -Hydroxylase Aktivität zu einer vermehrten 1,25(OH)₂ D-Synthese im proximalen Nierentubulus. 1,25(OH)₂ D stimuliert die vermehrte Phosphataufnahme aus dem Darm.

Die Serum-Phosphat-Konzentration wird vorwiegend durch die Ausscheidung bzw. Rückresorption des Phosphats über die Nieren kontrolliert. Diese ist von der tubulären Phosphat-Rückresorption abhängig, die über den Natrium-Phosphat-Co-Transporter hauptsächlich für den Typ II (NaPi2a/c) gesteuert wird und einem Transportmaximum (TmP) unterliegt, oberhalb dem kein Phosphat mehr rückresorbiert, sondern das gesamte Phosphat im Urin ausgeschieden wird (7).

FGF-23 wird in den Osteozyten und Osteoblasten des Skelettsystems gebildet. Er kontrolliert die Natrium-Phosphat-Co-Transporter-Aktivitäten an der Niere, indem es zu einer Verminderung der Expression von NaPi2a und NaPi2c führt und über die Beeinflussung der CYP27B1 (1- α -Hydroxylase) die Calcitriol-Synthese hemmt (24). Die Wirkung von FGF-23 am Nierentubulus erfolgt über den KLOTHO-FGFR-1-Rezeptor. KLOTHO ist ein wichtiger Co-Rezeptor, der zur Sensivitätserhöhung der FGF-Rezeptoren für FGF-23 führt (19).

Parathormon führt nach Bindung an den PTHR1-Rezeptor zu einer Hemmung der Phosphat-Rückresorption durch Inhibierung des Natrium-Co-Transporters 2a-c (22).

2. Diagnostik

Die Diagnose Rachitis wird durch folgende Trias gestellt durch:

- die klinische Symptomatik (Beinachsenfehlstellungen, Verdickungen von Hand- und Fußgelenken, Myopathie, Tetaniezeichen, epileptischer Anfall).
- Radiologische Veränderungen (Aufreibung und Becherung der metaphysären Wachstumsfugen, verminderte Mineralisation, Beinachsenfehlstellungen).
- Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP).

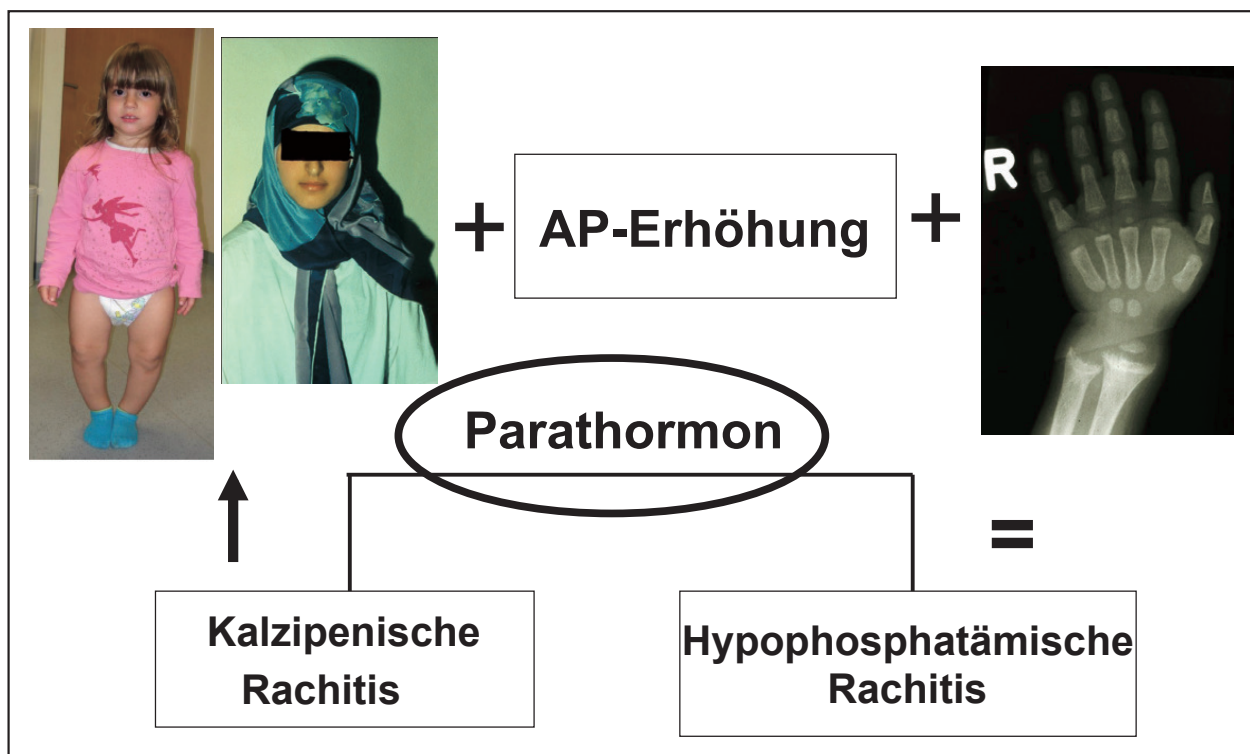


Abb. 1: Rachitische Trias mit Differenzierung der calzipenischen und hypophosphatämischen Rachitis

Die radiologischen Veränderungen erlauben in der Regel keine exakte ätiologische Zuordnung zu den verschiedenen Formen der Rachitiden. Zu einer weiteren differenzialdiagnostischen Aufarbeitung ist deshalb eine laborchemische Diagnostik wegweisend. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Formen der Rachitis:

- calcipenische Rachitis
- hypophosphatämische Rachitis.

Der Parameter zur Unterscheidung beider Rachitisformen ist das Parathormon. Bei der hypophosphatämische Rachitis ist dieses normal, während es bei der calcipenischen Rachitis pathologisch erhöht ist. Bei der Beurteilung der Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels ist deren starke Altersabhängigkeit, insbesondere des Phosphats sowie der tubulären Phosphat-Rückresorption, zu beachten. Ausnahmen von der Trias finden sich bei der kongenitalen Hypophosphatasie sowie bei länger bestehender renal-tubulärer Azidose.

3. Calcipenische Rachitiden

3.1. Erworbene Formen

Die Vitamin-D-Mangel-Rachitis ist die am häufigsten vorkommende calcipenische Rachitisform. Ursache ist eine verminderte physiologische Vitamin-D-Bildung in der Haut aufgrund einer zu geringen Sonnenexposition, meist im Kombination mit einer zu geringen Vitamin-D-Zufuhr bzw. einer unzureichenden Vitamin-D-Prophylaxe im Säuglingsalter. Das Auftreten ist biphasisch und eng mit Phasen schnellen Wachstums, im 9.-36. Lebensmonat und im Zeitraum des pubertären Wachstumsschubs, vergesellschaftet. Potenziell gefährdet sind Säuglinge und Kleinkinder mit vegetarischer oder makrobiotischer Ernährung ohne Calcium, Vitamin D und Fettzusätze. In der Pubertät erkranken fast ausschließlich Jugendliche, deren ethnische Herkunft der Vordere Orient, Afrika oder Asien ist. Risikofaktoren für diese Patientengruppe sind: eine vegetarische, häufig Vitamin-D-arme Ernährung, eine unzureichende intestinale Calcium-Absorption durch phytatreiche Ernährung, dunkles Hautpigment und geringe Sonnenexposition, u.a. durch das Tragen von Kopftüchern (21).

Daneben kommen weitere sekundäre Ursachen des Vitamin-D-Mangels in Betracht: gastrointestinale Erkrankungen, die mit einer Malabsorptions- bzw. Maldigestions-Störung vergesellschaftet sein können (z.B. zystische Fibrose, Morbus Crohn, Zöliakie) oder hepatobiliäre Erkrankungen (z.B. cholestatische Lebererkrankungen), antikonvulsive Therapien, insbesondere mit den Medikamenten Phenobarbital und Phenytoin. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hat die renale Osteopathie ihre pathophysiologische Ursache in einer Kombination aus erniedrigter $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ -Synthese, einer gestörten renalen Phosphatausscheidung, sowie einem sekundären Hyperparathyreoidismus (28).

3.2. Hereditäre Formen

Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1 (1- α -Hydroxylase-Mangel)

Ursache dieser seltenen autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung sind Mutationen im CYP27B1-Gen (14). Die Mutationen führen zu unterschiedlich starken Enzymaktivitätsveränderungen der 1- α -Hydroxylase. Dadurch kommt es zu einer unzureichenden oder fehlenden Bildung von aktivem Vitamin D.

Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2

Ursache der autosomal-rezessiv erblichen Erkrankung sind homozygote Mutationen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen (Chromosom 12q13-q14). Mutationen können in der DNA- oder in der hormonbindenden Domäne des Rezeptors auftreten. Unterschiedliche Restaktivitäten des Rezeptors bestimmen den Schweregrad der Erkrankung.

3.2.1. Diagnostik der calcipenischen Rachitiden:

Neben der rachitischen Trias (Klinik mit vorwiegend Beinefehlstellungen, radiologische Veränderungen, erhöhte alkalische Phosphatase) sind laborchemisch wegweisend für die Diagnose calcipenische Rachitis: deutlich erhöhtes Parathormon, Verminderungen des 25-OH-Vitamin D, Erhöhung bzw. Erniedrigungen des 1,25(OH)₂D. In der Tabelle 1 sind die laborchemischen Veränderungen der Vitamin-D-Mangel-Rachitis bzw. der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 1 bzw. Typ 2 dargestellt.

Tab 1: Laborchemische Veränderungen der Vitamin-D-Mangel-Rachitis und der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 1 und Typ 2

	Serum						Urin	
	Alkalische Phosphatase	Kalzium	Phosphat	PTH	25-OHD	1,25-(OH) ₂ D	Kalzium	Phosphat
Vitamin-D-Mangel	↑	n/↓	n/↓	↑	↓	n/↑	↓	↑
VDAR I	↑	n/↓	n/↓	↑	n	↓	↓	↑
VDAR II	↑	n/↓	n/↓	↑	n	↑ ↑ ↑	↓	↑

4. Hypophosphatämische Rachitiden

Alle Formen der hypophosphatämischen Rachitiden werden durch eine vermehrte renale Ausscheidung von Phosphat hervorgerufen (Ausnahme: Frühgeborenenosteopenie).

Grundsätzlich unterscheidet man hypophosphatämische Rachitiden, die FGF-23 vermittelt sind, von denen, die nicht FGF-23 vermittelt sind. Die Wirkung von FGF-23 auf die Phosphat-Resorption ist im Abschnitt 1 detailliert beschrieben.

In Tabelle 2 sind die verschiedenen Ursachen durch hypophosphatämischen Rachitis mit ihren zugrunde liegenden molekulargenetischen Veränderungen dargestellt (9,25).

Die familiäre hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“, XLH) ist in etwa 80 % Ursache einer hypophosphatämischen Rachitis.

Tab 2: Ursachen hypophosphatämischer Rachitiden mit den zugrunde liegenden molekulargenetischen Veränderungen

Krankheitsbild	Serum-Phosphat	Mutiertes Gen	Mechanismus
FGF-23-vermittelt			
X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“)	erniedrigt	PHEX	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis	erniedrigt	FGF23	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 1	erniedrigt	DMP1	Vermehrte Transkription des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 2	erniedrigt	ENPP1	unbekannt
McCune-Albright-Syndrom	erniedrigt	GNAS	Hypersekretion von FGF-23 durch die Knochenzellen
Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO)	erniedrigt	erworben	Hypersekretion von FGF-23 durch die Tumorzellen
Nicht FGF-23-vermittelt			
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)	erniedrigt	SLC34A3	unbekannt
X-gebundene rezessive Hypophosphatämie (XLRH)	erniedrigt	CLCN5	unbekannt
Fanconi	erniedrigt	SLC34A1 und andere	unbekannt

Erworbene hypophosphatämische Rachitiden können zum Beispiel aus dem Einsatz von nierentoxischen Medikamenten, wie zum Beispiel Cisplatin oder Ifosfamid, resultieren (globale Nierentubulusstörung).

4.1. Diagnostik

Laborchemisch führend ist neben der Hypophosphatämie (Tab. 3) ein vermindertes tubuläres Transportmaximum für Phosphat (T_mP/GFR) sowie ein normales Parathormon. Zusätzlich weisen die Patienten einen für die schwere Hypophosphatämie inadäquat normalen 1,25(OH)₂D-Serumspiegel auf (Ausnahme: Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)). Die Berechnung der tubulären Phosphat-Rückresorption bzw. der diagnostisch besser verwertbaren T_mP/GFR erfolgt anhand der gleichzeitig zu bestimmenden Phosphat- und Kreatinin-Werte im Serum und im Urin (Tab.4).

Tab 3: Normalwerte, TRP (%) und T_mP/GFR

	TRP (%)		T _m P/GFR			
			mmol/dl GF		mg/dl GF	
Alter (a)	Mean	Range	Median	Bereich	Median	Bereich
≤ 0,25	75	63-86	0,15	0,11-0,20	4,7	3,4-6,2
0,3-0,5	81	68-93	0,16	0,13-0,18	5,0	4,0-5,7
0,6-1	85	80-89	0,15	0,13-0,18	4,7	4,0-5,7
1-2	86	78-93	0,14	0,12-0,17	4,3	3,7-5,3
3-10	92	81-98	0,13	0,09-0,17	4,0	2,8-5,3
11-15	93	86-99	0,13	0,07-0,17	4,0	2,2-5,3
> 15	90	81-97	0,12	0,07-0,15	3,7	2,1-4,8

Tab 4: Altersabhängige Normalwerte für das S-Phosphat in mg/dl (mmol/l)

Alter (a)	Mean	2,5 Perzentile	97,5 Perzentile
0-0,5	6,7 (2,15)	5,8 (1,88)	7,5 (2,42)
2	5,6 (1,81)	4,4 (1,43)	6,8 (2,20)
4	5,5 (1,77)	4,3 (1,38)	6,7 (2,15)
6	5,3 (1,72)	4,1 (1,33)	6,5 (2,11)
8	5,2 (1,67)	4,0 (1,29)	6,4 (2,06)
10	5,1 (1,63)	3,8 (1,24)	6,2 (2,01)
12	4,9 (1,58)	3,7 (1,19)	6,1 (1,97)
14	4,7 (1,53)	3,6 (1,15)	6,0 (1,92)
16	4,6 (1,49)	3,4 (1,10)	5,8 (1,88)
20	4,3 (1,39)	3,1 (1,01)	5,5 (1,78)
Erwachsene	3,6 (1,15)	2,7 (0,87)	4,4 (1,41)

5. Therapien

5.1. Calcipenische Rachitiden

5.1.1. Vitamin-D-Mangel-Rachitis

Die AWMF Leitlinien zur Behandlung der Vitamin-D-Mangel-Rachitis (4) sehen vor:

- im ersten Lebensmonat 1.000 IU Vitamin D plus 250 mg Calcium je einmal täglich für die Dauer von drei Monaten
- im Alter von 1 bis 12 Monaten eine tägliche Gabe von 3.000 IU Vitamin D plus 500-1.000 mg Calcium für die Dauer von drei Monaten
- ab dem 2. Lebensjahr eine Therapie mit 5.000 IU Vitamin D plus 1.000-1.500 mg Calcium für 3 Monate (4,18).

Empfehlenswert ist, etwa drei Wochen nach Therapiebeginn eine Kontrolle des Parathormons (dieses sollte dann bereits eine deutlich abfallende Tendenz zeigen), des Serum Calciums sowie des Urin-Calcium-Kreatinin-Quotienten. Ergeben sich Hinweise auf eine Hypercalcämie bzw. eine Hypercalciurie, so ist die medikamentöse Therapie an diese laborchemischen Veränderungen zu adaptieren, d.h., die Vitamin-D-Dosis sollte reduziert werden.

5.1.1.1. Vitamin-D-Prophylaxe / Bedarf

Die Einführung der Vitamin-D-Prophylaxe für Säuglinge im Jahre 1957 hat dazu geführt, dass bei Kindern im ersten Lebensjahr die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen durchschnittlich im Normalbereich liegt. In Deutschland wird eine orale Vitamin-D-Individual-Prophylaxe im ersten, oft auch im zweiten Lebensjahr mit 500 Einheiten Vitamin D pro Tag durchgeführt (22). Nach den aktuellen Empfehlungen der ESPGHAN 2010 haben Frühgeborene (Geburtsgewicht < 1.500 g) im ersten Lebensjahr einen täglichen Vitamin-D-Bedarf von 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D. Der tägliche Vitamin-D-Bedarf beträgt nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (12) vom 1. bis zum 18. Lebensjahr 800 Einheiten Vitamin D pro Tag. Kinder und Jugendliche mit Adipositas (großes Verteilungsvolumen), Migrationshintergrund (dunkles Hautpigment) haben einen 2-3-fach höheren Bedarf. Nach den Empfehlungen der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der AWMF-Leitlinien zur Vitamin-D-Mangel-Rachitis sollte ein 25-OHD-Spiegel oberhalb von 20 ng/ml bzw. 50 nmol/l angestrebt werden.

Überdosierungserscheinungen sind bei Säuglingen, Kleinkindern bzw. Kindern und Jugendlichen unter der Vitamin-D-Prophylaxe/Supplementierung nicht sehr wahrscheinlich. Sollte unter den genannten, niedrigen Vitamin-Dosen eine Hypercalcämie auftreten, so kommen differentialdiagnostisch dafür zum Beispiel inaktivierende Mutationen im CYP24A1-Gen in Betracht (20). Bei intaktem Regelkreis inaktiviert CYP24A1 bei ausreichenden Vitamin-D-Konzentrationen im Organismus sowohl 25-OHD als auch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ in das biologisch weniger wirksame 24,25-Dihydroxyvitamin D. Mutationen im CYP24A1 können somit zu hypercalcämischen Zuständen führen. Dann ist die Vitamin-D-Prophylaxe unverzüglich zu beenden.

Eine grundsätzliche Vitamin-D-Supplementation von Kindern und Jugendlichen aus Risikogruppen ist zu empfehlen.

5.1.2. Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1 (1- α -Hydroxylase-Mangel)

Die medikamentöse Therapie (6) besteht aus der Applikation von Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) in einer Dosierung von 20-40 ng pro kg pro Tag (1-2 ED). Alternativ kann auch Alfacalcidol in der Dosierung von 50 ng pro kg pro Tag (1-2 ED) verwendet werden. In Abhängigkeit vom Lebensalter bei Therapiebeginn sollte zusätzlich Calcium in einer Dosierung von 500-1.500 mg bis zur Wiederherstellung der normalen Knochenmineralisation (Normalwert für AP, PTH, hochnormale Ca-Ausscheidung im

Urin) substituiert werden. In der Anfangsphase sind 2-3 wöchentliche Laborkontrollen, insbesondere des Parathormons, des Serum-Calcium sowie der Calcium-Ausscheidung im Urin (Calcium-Kreatinin-Quotient) erforderlich. Nach stabiler metabolischer Situation (Normalwerte für PTH, Serum-Calcium, Calcium-Kreatinin-Quotient $< 0,3$ mg/mg oder Calcium < 4 mg/kg/Tag im 24-Stunden-Urin) sind dreimonatige Kontrollen ausreichend.

5.1.3. Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2

Nach erfolgreicher Behandlung möglicher tetanischer Zustände (siehe 5.1.5.1) kann zunächst der Versuch hochdosierter Calcitriol-Gaben und Calcium-Supplementationen erfolgen. In der Regel kommt es darunter aber nicht zu einer Normalisierung des Serums-Calciums und eines Abfalls des Parathormons. Es ist dann zumeist eine Eskalation der Therapie mit nächtlichen Calcium-Infusionen ($0,4-1,4$ g/m²) über einen zentralvenösen Zugang bis zur Wiederherstellung der normalen Knochenmineralisation (s. 5.1.2.) erforderlich. Dabei ist besondere Vorsicht geboten, da es bei Katheter-Fehllagen zu Gewebsnekrosen oder aber bei zu schneller Infusionsgeschwindigkeit zu Herzrhythmusstörungen kommen kann.

Nach Normalisierung des Knochenumsatzes (AP) ist in der Regel eine Dauertherapie mit 5 g Calcium pro m² pro Tag ausreichend (6). Regelmäßige Laborkontrollen des Parathormons, Serum-Calciums sowie der Calcium-Urinausscheidung (Calcium-Kreatinin-Quotient) sollten in 2-3-monatigen Abständen erfolgen.

5.1.4. Verlauf der Rachitis

Unter einer adäquaten medikamentösen Therapie kommt es etwa nach 4-6 Monaten zu einer radiologischen Ausheilung der Rachitis. Nach etwa 2-3 Jahren ist mit einem Auswachsen der Beinfehlstellung zu rechnen. Diese richtet sich aber nach dem Zeitpunkt der Diagnose sowie dem Ausmaß der initialen Extremitätenfehlstellung. In der Regel ist keine chirurgische Intervention erforderlich.

5.1.5. Besondere Therapiekonstellationen

5.1.5.1. Tetanische Zustände, hypocalcämischer Krampfanfall

Eine mit Tetanie oder hypocalcämischem Krampfanfall einhergehende Hypocalcämie erfordert die langsame intravenöse Injektion einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung in der Dosierung von 1-2 ml pro kg

Körpergewicht. Eventuell muss diese Maßnahme in Abständen wiederholt werden. Nach Überwindung akut hypocalcämischer Zustände sollte möglichst rasch auf die orale Medikation von Calcium und Vitamin D umgestellt werden. Wegen der Halbwertszeit von Vitamin D wird es einige Tage dauern, bis sich im Serum eine Normocalcämie einstellt. Der niedrige Serum-Calcium-Spiegel alleine sollte bei fehlender tetanischer Symptomatik kein Grund zur Unruhe bilden. Intravenöse Calcium-Infusionen sind wegen der starken Venenreizung und der Gefahr von Gewebsnekrosen möglichst zu vermeiden.

5.1.5.2. *Fehlendes Ansprechen auf Vitamin D*

Normalerweise sollte sich bei einer Vitamin-D-Mangel-Rachitis etwa nach 3 Wochen einer hochdosierter Vitamin-D- und Calcium-Therapie ein Abfall des Parathormons sowie eine Normocalcämie einstellen. Tritt dieses nicht auf, ist die Diagnose zu überprüfen und das 1,25(OH)₂D zu bestimmen. Möglicherweise liegt dann eine Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1 (1- α -Hydroxylase-Mangel) vor, die mit Vitamin D nicht zu behandeln ist, sondern der medikamentösen Therapie mit Alfacalcidol bzw. Calcitriol bedarf.

5.2. *Hypophosphatämische Rachitiden*

5.2.1. *Hypophosphatämische Rachitis (ohne HHRH)*

Die Behandlung erfolgt mit 4-6 über den Tag verteilten Dosen von Phosphat (z.B. Reducto Spezial oder Phosphate-Sandoz). Die Dosierung beträgt je nach Lebensalter unter Verträglichkeit etwa 20-40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, weil sich die angegebene Menge auf den Gehalt an elementarem Phosphor bezieht (8). Die Enddosis soll erst in einigen Wochen erreicht werden. Um eine phosphatinduzierte Tendenz zur Hypocalcämie mit sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus entgegenzuwirken und eine Ausheilung der Mineralisationsstörung im Bereich von Spongiosa und Cortikalis zu erzielen, wird zusätzlich 1,25(OH)₂D (Calcitriol) in einer Dosis von initial 15-20 ng/kg täglich oral in 2-3 Einzeldosen verabreicht und innerhalb von wenigen Wochen auf die Erhaltungsdosis von täglich 20-30 ng/kg gesteigert. Alternativ kann auch Alfacalcidol in einer Dosierung von 50 ng/kg pro Tag in 2-3 Einzeldosen (1-Alpha-2 μ g/ml Tropfen) verwendet werden. Vitamin D muss bei einem Hinweis für eine Hypercalciurie (Nephrocalcinose und Hypercalcämie) reduziert und bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus erhöht werden. Die Phosphatdosis soll bei herabgesetzter Wachstumsrate und/oder erhöhter Serum-AP-Aktivität gesteigert wer-

den, was allerdings wegen gastrointestinaler Symptome und sekundärem Hyperparathyreoidismus nicht immer möglich ist.

In Phasen der Immobilisation ist die Medikation abzusetzen.

Der klinische Nutzen einer Frühtherapie mit Phosphat und Vitamin D (< 3. Monat) bei einem zweiten Kind nach einem Indexfall in der Familie ist noch nicht abschließend beurteilbar, sicherlich sollte bei ansteigender alkalischer Phosphatase, spätestens aber ab dem 6. Lebensmonat, eine medikamentöse Substitutionstherapie erfolgen.

In der Anfangsphase der medikamentösen Behandlung sollten engmaschige laborchemische Kontrollen erfolgen. Bei stabiler metabolischer Einstellung sind Vorstellungen alle 3 Monate mit Kontrollen der AP, des Serums-Phosphat und Serums-Calcium, des Parathormons, des Kreatinins, der Calcium-Ausscheidung im Urin (Calcium-Kreatinin-Quotient < 0,3 mg/mg oder Calcium < 4 mg/kg/Tag im 24-Stunden-Urin) erforderlich. Radiologische Untersuchungen der Beinachsenfehlstellung sollten initial, sowie nach 12 Monaten, danach nach Bedarf durchgeführt werden (5).

Sonographische Kontrollen der Nieren sollten in etwa 9-12-monatigen Abständen erfolgen. Eine regelmäßige Vorstellung bei einem spezialisierten Kinderzahnarzt ist sinnvoll. Die kinderorthopädische Mitbetreuung sollte frühzeitig erfolgen.

Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis benötigen eine multiprofessionelle Betreuung.

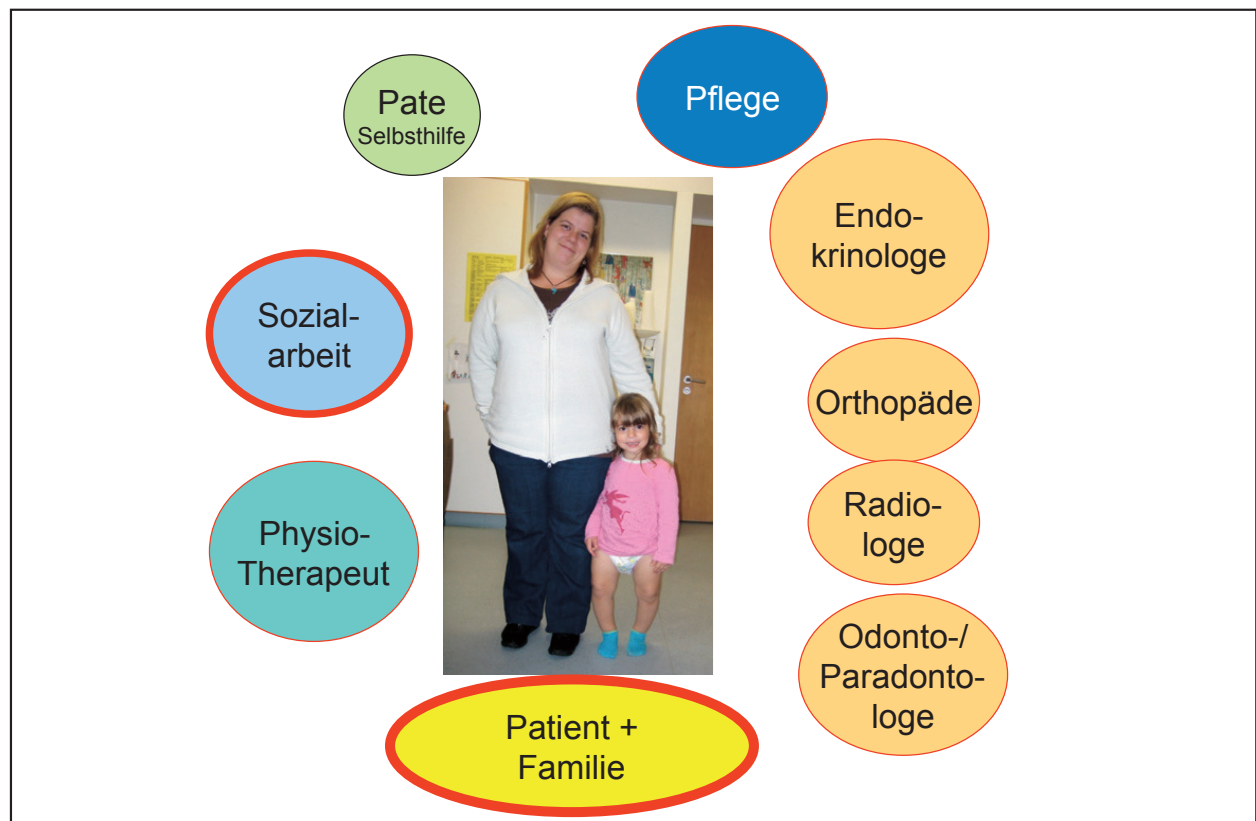


Abb. 2: Multiprofessionelle Betreuung der hypophosphatämischen Rachitis

5.2.2. Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie (HHRH)

Da die HHRH nicht FGF-23-vermittelt ist (16), liegt somit auch keine Störung der 1- α -Hydroxylase-Aktivität vor. Die Behandlung bedarf der alleinigen oralen Phosphat-Substitution, die bis auf 70-100 mg pro kg Körpergewicht elementares Phosphor in 5-6 Einzeldosen gesteigert werden muss. Die 1,25(OH)₂D-Serumkonzentrationen sind bei den unbehandelten HHRH-Patienten deutlich erhöht und haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist schon zu einer Nephrocalcinose geführt. Therapieziel der alleinigen Phosphatsubstitution ist somit die Normalisierung des 1,25(OH)₂D.

5.2.3. Medikamentöse Therapie der Nephrocalcinose

Bei beginnender Nephrocalcinose kann zur Verhinderung der Größenzunahme von Calciumsteinen bzw. dem Wiederauftreten von Calciumsteinen durch Alkalisierung des Urins, z.B. mit Blemaren N-Brausetabletten (Wirkstoffkombination Kaliumhydrogencarbonat + Natriumcitrat + Citronensäure) vorgebeugt bzw. therapeutisch angegangen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem angestrebten Urin-pH. Dieser sollte bei 7 liegen.

5.2.4. Wichtige Regeln der medikamentösen Therapie

Es sollte nicht versucht werden, das Serum-Phosphat zu normalisieren. Regelmäßige (3-monatige) Kontrollen der Therapie auf Effektivität und Toxizität sind unbedingt erforderlich. Die tägliche Phosphat-Substitution ist auf mehrere regelmäßige Gaben zu verteilen.

5.2.5. Therapieziele der Behandlung

- Abfall bzw. Normalisierung der alkalischen Phosphatase im ersten Therapiejahr
- Reduktion der Beinachsenfehlstellung (2 cm pro Jahr, nach etwa 2-3 Therapiejahren)
- Eintreten des Aufholwachstums nach etwa 2-3 Therapiejahren (8)

5.2.6. Chirurgische Interventionen

Bei Diagnosestellung bis zum Ende des 2. Lebensjahres bestehen gute Chancen des Auswachsens der Beinachsenfehlstellungen. Je später die Diagnose hypophosphatämische Rachitis gestellt wird, je stärker das

Ausmaß der initialen Fehlstellung ist, desto eher muss auch nach 3-4 Jahren guter metabolischer Stoffwechseleinstellung mit einer unzureichenden spontanen Korrektur der Beinachsenfehlstellungen gerechnet werden. Um bei starken Fehlstellungen Belastungen der Knie- und Hüftgelenke und damit spätere vorzeitige Verschleißerscheinungen zu verhindern, sind wachstumslenkende kinderorthopädische Maßnahmen, zum Beispiel durch Einlage von 8-Plates oder eine Umstellungsosteotomie, in Erwägung zu ziehen.

5.2.7. Medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis

Zur Fortsetzung der bis zum Schluss der Epiphysenfugen vorliegenden medikamentösen Therapie der hypophosphatämischen Rachitis, gibt es keine Leitlinien, ebenso keinen international anerkannten Konsens. Auf einem NIH-Treffen zu seltenen Knochenerkrankungen (8) kam man überein, die medikamentöse Therapie bei hypophosphatämischer Rachitis zunächst nach Beendigung des Wachstums abzuschließen. Mögliche Indikationen zur Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie sind:

- Spontane Frakturen
- Anstehende orthopädische Operationen
- Biochemische Hinweise auf eine Osteomalazie
- Bewegungseinschränkende Knochenschmerzen

Es sollte dann eine medikamentöse Therapie mit 0,5-0,75 µg Calcitriol (2 Einzelgaben) sowie die zusätzliche Gabe von 750-1.000 mg Phosphat (3-4 Einzeldosen) erfolgen. Stellen sich in den vorbeschriebenen Indikationen unter der medikamentösen Therapie nicht innerhalb von 9 Monaten Verbesserungen ein, so ist die medikamentöse Therapie wieder zu beenden.

5.2.8. Zukünftige und experimentelle Therapieoptionen

5.2.8.1. Anti-FGF23-Antikörper-Therapie

Aono (2) konnte in einer randomisierten kontrollierten tierexperimentellen Studie (Mäuse) zeigen, dass die mit dem TFGF23-Ak behandelten Mäuse eine Abnahme ihrer fraktionierten Phosphatausscheidung zeigten, die wiederum zu einem Anstieg des Phosphats im Serum führte. Ebenfalls konnte der hemmende Effekt auf die CYP27B1-Expression durch den Anti-FGF23-Ak neutralisiert werden und es kam zum Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Nachdem eine Phase 1 Studie abgeschlossen wurde,

ist nunmehr eine Phase 2 Studie an Erwachsenen mit hypophosphatämischer Rachitis geplant.

5.2.8.2. *Calcitonin*

Bei einer kontrollierten prospektiven Studie (15) an sechs Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis und sechs Kontrollen, führte eine einmalige Gabe von 200 I.U. Calcitonin subkutan zu einem signifikanten Abfall der FGF-23-Serumspiegel. Dieses ist auf den direkten Calcitonin-Effekt auf die Osteozyten, in denen u.a. FGF-23 gebildet wird, zurückzuführen. Mit dem Abfall des FGF-23 stiegen sowohl das Serum-Phosphat als auch der 1,25(OH)₂D-Serumspiegel an.

5.2.8.3. *Cinacalcet*

In einer kleinen experimentellen Studie untersuchte Alon (1) die einmalige Gabe von Cinacalcet, einem Calcimimetikum. Cinacalcet führte über eine Modulation am Calcium-Sensing-Rezeptor zu einem Abfall des Parathormons. Nachfolgend kam es zu einem Anstieg der TmP/GFR und einem Anstieg des Serum-Phosphats.

5.2.8.4. *Hexa-D-Arginin*

Ausgehend von der tierexperimentellen Situation, dass die Expression von 7B2 und PC2 in der Hyp-Maus (murines Gegenstück zur menschlichen XLH) vermindert ist, führte Yuan (28) eine tierexperimentelle Studie durch, in der der Effekt von Hexa-D-Arginin auf das Proprotein-Convertase 2 (7B2PC2)-System untersucht wurde. Dieses System ist in den Abbau von FGF-23 involviert. Die Applikation von Hexa-D-Arginin führte in der Studie zu einer Verminderung der FGF mRNA und somit zu einer Reduktion der FGF-23-Synthese. Nachfolgend kam es zu einer vermehrten renalen Rückresorption von Phosphat mit einem konsekutiven Anstieg des Serum-Phosphats. Ebenso stieg das 1,25(OH)₂D an.

5.2.8.5. *Biosynthetisches Wachstumshormon*

Zivicnjak (29) konnte in einer multizentrischen, prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie an präpubertären Kindern mit Familiärer hypophosphatämischer Rachitis zeigen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb der ersten drei Studienjahre in der wachstumshormonbehandelten Gruppe (0,4 mg pro kg pro Woche) signifikant höher war als in der Kontrollgruppe. Unter der anabolen Wirkung von Wachstumshormonen zeigte sich eine Konstanz der Hautfaltendicke in der mit Wachstumshormon behandelten XLH- Gruppe, während es in

der Kontrollgruppe zu einer steten Zunahme der Hautfaldendicke kam. Anhaltende Veränderungen auf die tubuläre Phosphat-Rückresorption und damit auf die Serum-Phosphat-Konzentrationen zeigten sich in der wachstumshormonbehandelten Gruppe nur kurzzeitig. Die Körperproportionen entwickelten sich in der mit Wachstumshormonen behandelten Gruppe deutlich günstiger als in der Kontrollgruppe.

6. Referenzen

1. Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV, Stubbs J, Liu S, Quales LD (2008) Calcimimetics as an Adjuvant Treatment for Familial Hypophosphatemic Rickets. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 658-664.
2. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, Fujita T, Wada M, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T (2009) Therapeutic effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. *JBMR* 24: 1879-1888.
3. Ardeshirpour L, Cole DE, Carpenter TO (2007). Evaluation of bone and mineral disorders. *Pediatr Endocrinol Rev Suppl* 1: 584-598.
4. AWMF-LL-Register Nr. 027/037 Vitamin-D-Mangel-Rachitis.
5. AWMF-LL-Register Nr. 027/038 Hereditäre hypophosphatämische Rachitis.
6. AWMF-LL-Register Nr. 027/039 Vitamin-D-abhängige Rachitiden.
7. Bergwitz C, Jüppner H (2010) Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D and FGF 23. *Annu Rev Med* 61: 91-104.
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KI (2011) A Clinician's Guide to X-linked Hypophosphatemia. *JBMR* 26: 1381-1388.
9. Carpenter TO (2012) The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 30: 1-9.
10. Chattopadhyay N, Mithal A, Brown EM (1996) The calcium-sensing receptor: a window into the physiology and pathophysiology of mineral ion metabolism. *Endocrine Rev* 17: 289-307.
11. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW (2004) Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *PNAS* 101: 7711-7715.
12. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (2012) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Aufl. Neuer Umschau Buchverlag Neustadt an.d. Weinstraße.
13. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266-281.
14. Kitanka S, Takeyama K-J, Murayama A et al.(1998) Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D3 1-hydroxylase gene in patients with pseudo Vitamin-D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 338: 653-661.
15. Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CA, Insogna KL (2011) Calcitonin Administration in X-linked Hypophosphatemia. *NEJM* 364: 1678-1680.
16. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom T (2006) Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene *SLC34A3*. *Am J Hum Genet* 78: 193-201.

17. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Häusler G, Strom TM (2010) Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 86(2): 267-72.
18. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122: 38-417.
19. Razzaque MS, Lanske B (2006) Hypervitaminosis D and premature aging: lesions learned from FGF23 and Klotho mutant mice. *TRENDS in Molecular Medicine* 12: 298-305.
20. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C et al. (2011) Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 365: 410-421.
21. Schnabel D. Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, in: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.). *Pädiatrie – Grundlagen und Praxis*, 3. Auflage: 542-560. Springer Verlag, Berlin 2007.
22. Schnabel D. Rachitisprophylaxe, in: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.). *Pädiatrie – Grundlagen und Praxis*, 3. Auflage: 78. Springer Verlag, Berlin 2007.
23. Schnabel D (2008). Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 8: 343-350.
24. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. (2004) Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Clin Invest* 113: 561–568.
25. Strom TM, Jüppner H (2008) PHEX, FGF-23, DMP-1 and beyond. *Curr Opin Nephrol Hyertens* 17: 357-362.
26. Tiosano D, Hochberg Z (2009) Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 27: 392-401.
27. Wabitsch M, Koletzko B, Moß A (2011). Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*: 159: 1-7.
28. Yuan B, Feng JQ, Bowman S, Liu Y, Blank RD, Lindberg I, Dreszner MK (2012) Hexa-D-Arginine treatment increases 7B2-PC2 activity in hyp-mouse osteoblasts and rescues the HYP phenotype. *JBMR* (in press).
29. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, Holder M, Billing H, Fischer DC, Rabl W, Schumacher M, Hiort O, Haffner D (2011) Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *JCEM* 96: E2097-2105.

Dr. med. Dirk Schnabel
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin / SPZ
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
D 13353 Berlin
Tel.-Nr.: #49 (30) 450-666 343 /-566 242
Fax-Nr.: #49 (30) 450 566 947
Email: dirk.schnabel@charite.de

ISBN 978-3-924691-41-X

FERRING

ARZNEIMITTEL

07484513