

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
M.A. Reuss-Borst

Ein Service von Springer Medizin

Z Rheumatol 2014 · 73:316–322 · DOI 10.1007/s00393-013-1285-8

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M.A. Reuss-Borst

Metabolische Knochenkrankheit Osteomalazie

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion

U. Lange, Bad Nauheim

M.A. Reuss-Borst

Fachklinik für Rheumatologie und Onkologie, Klinik Am Kurpark,
 Rehasentren Baden-Württemberg, Bad Kissingen

Metabolische Knochenkrankheit Osteomalazie

Die Osteomalazie ist eine metabolische generalisierte Knochenkrankung, die mit einer verminderten Knochenmineralisation einhergeht und meist auf Störungen des Vitamin-D- oder Phosphatstoffwechsels zurückzuführen ist. Das der Osteomalazie entsprechende Krankheitsbild im Kindesalter ist die Rachitis, eine im 19. Jahrhundert weit verbreitete Krankheit bei Kindern, v. a. in Industriezentren auftretend. Sie kommt heute aufgrund der routinemäßig durchgeführten Vitamin-D-Substitution im Säuglingsalter praktisch nicht mehr vor.

Da die klinischen Beschwerden bei Osteomalazie oft unspezifisch sind und das Krankheitsbild insgesamt selten ist, wird die Krankheit im klinischen Alltag oft nicht ausreichend differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Dabei ist die Osteomalazie fast immer gut zu therapieren, in den meisten Fällen sogar heilbar. Typische Symptome sind meist rheumatische Beschwerden. Daher stellen sich Patienten auch primär beim Rheumatologen vor, der diese osteologische Diagnose in seine differenzialdiagnostischen Überlegungen einbeziehen sollte [5]. Ziel dieses Artikels ist es, den Blick („awareness“) für dieses seltene Krankheitsbild zu schärfen, indem hier auf die wichtigsten Ursachen, Differenzialdiagnosen sowie Therapie der Osteomalazie eingegangen wird.

Grundsätzlich müssen im Wesentlichen zwei wichtige Krankheitsursachen unterschieden werden [8]:

- Bei der sog. Vitamin-D-abhängigen Osteomalazie ist ein Mangel an Vitamin D bzw. seltener auch eine verminderte Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-Wirkung ursächlich.
- Bei den sog. hypophosphatämischen Formen bzw. Phosphatverlust-Syndromen, kommt v. a. sog. Phosphatonin, insbesondere dem „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23), eine besondere pathophysiologische Bedeutung zu.

In einer kürzlich publizierten Fallserie waren 46% der zwischen den Jahren 1989 und 2009 diagnostizierten Osteomalazie-Fälle auf einen Vitamin-D-Mangel zurückzuführen. In 50% der Fälle lag eine hypophosphatämische Osteomalazie vor. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 50 Jahren [9].

Ursachen der Osteomalazie

Vitamin-D-Mangel

Vitamin D₃ (Cholecalciferol) und seine Vorstufen werden überwiegend (bis zu 95%) in der Haut unter dem Einfluss von UVB-Licht (280–320 nm) aus 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) produziert, zum geringeren Anteil mit der Nahrung (z. B. Kaltwassermeeresfische, Milch) aufgenommen. Hydroxylierungen in Position 25 in der Leber und 1-alpha in der Niere aktivieren Cholecalciferol zum D-Hormon. Calcitriol, auch 1,25(OH)₂ Vitamin D₃, ist die biologisch aktive Form von Vitamin D, die an den Vitamin-D-Rezep-

tor (VDR) bindet und vielfältige (pleiotrope) Wirkungen an unterschiedlichsten Organen zur Folge hat (■ Abb. 1).

Mit Blick auf das muskuloskeletale System ist die Regulation der Kalzium- und Phosphataufnahme im Dünndarm und der Rückresorption in der Niere von entscheidender Bedeutung für den Knochenstoffwechsel.

Vitamin D hat daneben auch eine besondere Bedeutung für die Muskelgesundheit. Seit Langem ist bekannt, dass ein Vitamin-D-Mangel zu

- Muskelschwäche,
- Muskelschmerzen und
- Gangstörungen

führt. Die Muskulatur besitzt neben einer Vielzahl anderer Organe Vitamin-D-Rezeptoren. Vitamin D scheint für die Verbesserung der Muskelfunktion sowie neuromuskuläre Koordination von großer Bedeutung zu sein, wie auch Supplementationstudien mit Vitamin D (v. a. bei Älteren) zur Sturzprävention eindrucksvoll belegen [2, 3].

Geographischer Breitengrad, Jahreszeit und Tageszeit sowie Wetterbedingungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die kutane Produktion von Vitamin D₃. Vor allem von Oktober bis Mai ist die Sonneneinstrahlung ab einer geographischen Breite von 40° zu gering für eine optimale Versorgung. Mangelnde Sonneneinstrahlung erklärt somit auch die Zunahme der weltweiten Inzidenz ab einer geographischen Breite von >40°.

In unseren Breiten ist ungenügende Sonnenlichtexposition v. a. bei Immigran-

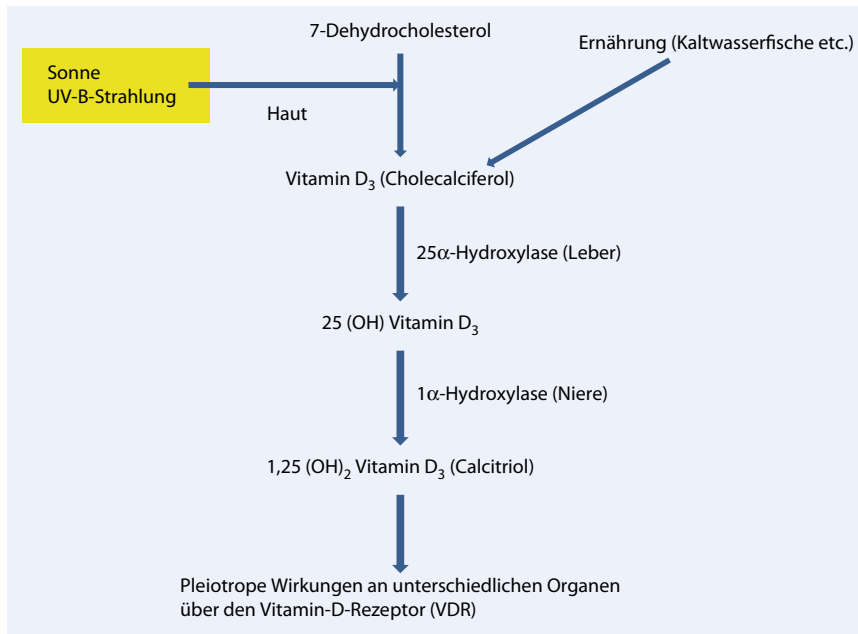


Abb. 1 ▲ Vitamin-D-Stoffwechsel (vereinfacht)

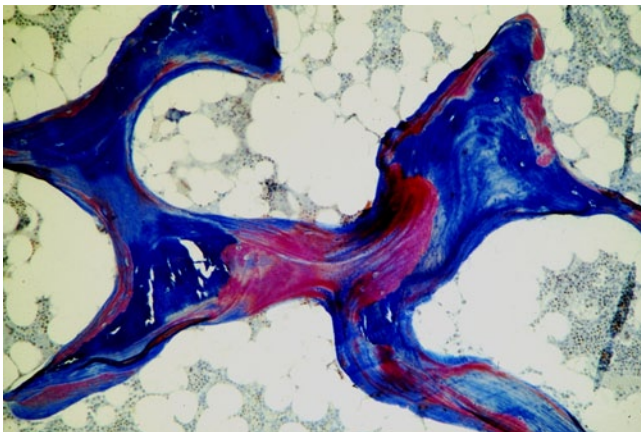


Abb. 2 ◀ Typischer histologischer Befund einer Osteomalazie mit breitem Osteoidsaum (Masson-Goldner-Färbung, Vergr. 200:1; mit freundl. Genehmigung von PD Dr. G. Lehmann, Universitätsklinikum Jena)

ten durch verhüllende Kleidung ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteomalazie [7]. So werden ohne Vitamin D nur 10–15% des mit der Nahrung aufgenommenen Kalziums und nur etwa 60% des Phosphats absorbiert [10].

Beim älteren Menschen, oft auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bei eingeschränkter Mobilität kommen häufig Mangel an Sonnenlicht und unzureichende Zufuhr von Kalzium, aber auch von Vitamin D (z. B. über Milchprodukte) vor. Mit zunehmender Hautalterung nimmt die Bildung von Vitamin D in der Haut ab, was zusätzlich einen Vitamin-D-Mangel beim älteren Menschen begünstigt [15].

Daher kann davon ausgegangen werden, dass bis zu 55% der allgemein-inter-

nistischen Patienten einen messbaren Vitamin-D-Mangel aufweisen, bei bettlägerigen Patienten und älteren Heimbewohnern sind bis zu 80% betroffen [6, 10, 13, 14, 22]. Auch wenn der optimale Vitamin-D₃-Spiegel noch immer kontrovers diskutiert wird, so besteht zwischenzeitlich weitgehend Konsens, dass ein Vitamin-D-Mangel bei einem 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel <20 ng/ml (50 nmol/l) vorliegt [16]. Der Übergang von einem Vitamin-D-Mangel zu einer manifesten Osteomalazie ist dabei fließend.

In einer großen deutschen Autopsiestudie klinisch knochengesunder Verstorbener ließen sich bei etwa 25% der Untersuchten pathologisch erhöhte Anteile von nicht mineralisiertem Knochengewebe nachweisen, die mit niedrigen Vi-

tamin-D-Spiegeln assoziiert waren. Bei Serum-Vitamin-D-Spiegeln >30 ng/ml fanden sich keine für eine Osteomalazie typischen histologischen Veränderungen [18]. Genaue Daten zur Prävalenz einer klinisch manifesten Osteomalazie liegen für Deutschland nicht vor.

» Der Übergang von einem Vitamin-D-Mangel zu einer Osteomalazie ist fließend

Weitere (seltene) Ursachen, die ebenfalls zu einem Vitamin-D-Mangel führen können, sind in Tab. 1 aufgeführt. Neben Malabsorptionssyndromen sei hier insbesondere auf Medikamente, wie z. B. die in der Rheumatologie häufig eingesetzten Steroide, hingewiesen. Auch moderne HIV-Medikamente, die den Abbau von 25(OH) Vitamin D₃ und 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ fördern und damit einen Vitamin-D-Mangel durch gesteigerten Abbau begünstigen, seien an dieser Stelle explizit erwähnt, zumal HIV-Patienten meist weitere Risikofaktoren aufweisen, die einen Vitamin-D-Mangel begünstigen können [4, 17, 21]. Eine weitere mögliche Ursache für einen Vitamin-D-Mangel ist eine verminderte Bildung von 25(OH) Vitamin D₃ in der Leber bei Leberversagen oder von 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ bei chronischer Niereninsuffizienz.

Erbliche Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels

Erbliche Formen einer Osteomalazie/Rachitis sind selten. Dem Krankheitsbild der hereditären *Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis* liegen ein 1-α-Hydroxylase-Defekt in der Niere mit fehlender bzw. nur geringer Bildung von 1,25(OH) Vitamin D bzw. ein Defekt des Vitamin-D-Rezeptors (Vitamin-D-Resistenz) zugrunde. Beide Rachitisformen präsentieren sich in früher Kindheit mit Hypokalzämie und schwerer Rachitis.

Tumorinduzierte Osteomalazie

Bei der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO; Synonyme: onkogene Osteomalazie, onkogene-hypophosphatämische Osteomalazie, OHO) handelt es sich um eine

seltene Form eines paraneoplastischen Syndroms, bei der vom Tumor sog. Phosphatonine gebildet werden. Bei den Phosphatoninen handelt es sich um eine relativ neue Klasse von Hormonen, die – im Gegensatz zu Parathormon (PTH) oder Calcitriol, die primär den Kalziumhaushalt regulieren – in erster Linie den Phosphathaushalt regulieren. Phosphatonine bewirken eine Hemmung der renalen Phosphatrückresorption und der 1- α -Hydroxylase in der Niere (und damit Aktivierung des D-Hormons). Patienten mit diesem seltenen paraneoplastischen Syndrom bilden vor allem „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23). Aber auch andere Faktoren z. B.

- „fibroblast growth factor 7“ (FGF-7),
- „matrix extracellular phosphoglycoprotein“ (MEPE) oder
- „secreted frizzled related protein 4“ (sFRP-4)

können sezerniert werden, die alle in der Niere zu einer Herunterregulierung der Phosphattransporter führen und damit die Ausscheidung von Phosphat mit dem Urin fördern.

Die Produktion der Phosphatonine erfolgt sehr häufig in gutartigen, schwer zu lokalisierenden, langsam wachsenden Mischtumoren verschiedenster Entitäten, oft im Kopf-/Halsbereich. Am häufigsten wurden sie bislang in mesenchymalen Tumoren (z. B. Hämangioperizytomen) nachgewiesen. Aber auch bei hämatologischen Systemerkrankungen wie multiplem Myelom oder chronisch-lymphatischer Leukämie sowie malignen soliden Tumoren (z. B. Pankreaskarzinome, Mammakarzinome, Prostatakarzinome) wurde in seltenen Fällen eine tumorinduzierte Osteomalazie beschrieben. Derzeit sind etwa 300 Fallberichte weltweit publiziert. Die konsequente, intensive Tumorsuche ist hier unabdingbar, da die Tumorentfernung oft eine Heilung zur Folge hat [11, 12].

Genetisch bedingte hypophosphatämische Osteomalazien

Die häufigste der seltenen, angeborenen Formen ist die *X-gebundene hypophosphatämische Rachitis* (XLHR). Sie wird verur-

Z Rheumatol 2014 · 73:316–322 DOI 10.1007/s00393-013-1285-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M.A. Reuss-Borst

Metabolische Knochenkrankheit Osteomalazie

Zusammenfassung

Die Osteomalazie ist eine seltene Störung des Knochenstoffwechsels, die mit einer verminderten Knochenmineralisation einhergeht. Zugrunde liegt meist ein Vitamin-D-Mangel oder eine Störung des Phosphatstoffwechsels (sog. hypophosphatämische Osteomalazie). Leitsymptome sind dumpfe, lokalisierte oder auch generalisierte Knochenschmerzen, Muskelschwäche und -krämpfe sowie eine gehäufte Sturzneigung. Differenzialdiagnostisch müssen v. a. rheumatische Erkrankungen wie z. B. Polymyalgia rheumatica, rheumatoide Arthritis, Myositiden und Fibromyalgie-Syndrom ausgeschlossen werden. Im Labor sind eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie ein erniedrigtes Serum-Phosphat und/oder 25(OH) Vitamin D₃ für eine Osteomalazie wegweisend. Die Übergänge

von einem Vitamin-D-Mangel zur manifesten Osteomalazie sind fließend. Gesichert werden kann die Diagnose einer Osteomalazie durch eine Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm. Histologisches Korrelat ist die mangelnde/fehlende Mineralisierung der durch Osteoblasten neu synthetisierten Extrazellulärmatrix. Die Therapie besteht im Wesentlichen in der Gabe von Vitamin D und Kalzium, bei Resorptionsproblemen ggf. auch parenteral. Bei Phosphatverlustsyndromen ist die Substitution von Phosphat meist die Therapie der Wahl.

Schlüsselwörter

Vitamin D · Alkalische Phosphatase · Rachitis · Tumorinduzierte Osteomalazie · Phosphatstoffwechsel

Metabolic bone disease osteomalacia

Abstract

Osteomalacia is a rare disorder of bone metabolism leading to reduced bone mineralization. Underlying vitamin D deficiency and a disturbed phosphate metabolism (so-called hypophosphatemic osteomalacia) can cause the disease. Leading symptoms are dull localized or generalized bone pain, muscle weakness and cramps as well as increased incidence of falls. Rheumatic diseases, such as polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis, myositis and fibromyalgia must be considered in the differential diagnosis. Alkaline phosphatase (AP) is typically elevated in osteomalacia while serum phosphate and/or 25-OH vitamin D₃ levels are reduced. The diagnosis of osteomalacia can be confirmed by an iliac crest bone biopsy. Histological cor-

relate is reduced or deficient mineralization of the newly synthesized extracellular matrix. Treatment strategies comprise supplementation of vitamin D and calcium and for patients with intestinal malabsorption syndromes vitamin D and calcium are also given parenterally. In renal phosphate wasting syndromes substitution of phosphate is the treatment of choice, except for tumor-induced osteomalacia when removal of the tumor leads to a cure in most cases.

Keywords

Vitamin D · Alkaline phosphatase · Rickets · Tumor-induced osteomalacia · Phosphate metabolism

sacht durch eine aktivierende Mutation im *PHEX*-Gen, die eine erhöhte FGF-23-Produktion im Knochen bewirkt. Das in den Osteozyten gebildete FGF-23 ist der wichtigste Regulator des Phosphatstoffwechsels. Hohe FGF-23-Spiegel im Serum bedingen bei Betroffenen

- eine Hypophosphatämie,
- Hyperphosphaturie (Phosphat-Diabetes) und
- ein niedriges Calcitriol.

Ebenfalls durch FGF-23-Überschuss gekennzeichnete angeborene Formen sind:

- *Autosomal-dominante-hereditäre Rachitis* (ADHR): Ursächlich ist eine aktivierende Mutation im *FGF-23*-Gen. Diese Form kann auch erst im Erwachsenenalter auftreten. Berichtet wurde über Manifestation nach Schwangerschaften, ein Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel wird vermutet [11].
- *Autosomal-rezessive-hereditäre Rachitis* (ARHR): Hier sind derzeit Mutationen in 2 Genen bekannt: jeweils aktivierende im *DMP-1*- (Dentin-Matrix-Protein 1) und *ENPP1*-Gen

Tab. 1 Ursachen der Osteomalazie	
Vitamin-D-abhängig	
Mangel an Sonnenlicht (z. B. bei älteren Menschen, Migranten)	
Unzureichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D mit der Nahrung	
Malabsorption	Zöliakie (Sprue) Lambliasis Operationen: Gastrektomie, Bariatriche Operation, Dünndarmresektion M. Crohn Amyloidose
Malassimilationssyndrome	Chronische Pankreatitis
Interaktion mit Medikamenten	Antikonvulsiva HIV-Medikamente Rifampicin Orlistat Barbiturate Fumarsäure
Reduzierte D-Hormonaktivierung (1 α -Hydroxylierung)	Chronische Niereninsuffizienz Ketokonazol Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR-I) (Mutation der 1 α -Hydroxylase)
Zielorganresistenz	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR II) (Vitamin-D-Rezeptor-Mutation) Phenytoin
Phosphatverlust-Syndrome	
Erblich (x-chromosomal, autosomal)	
Onkogene Osteomalazie	
Antazida (Phosphatbinder)	
Renale Tubulopathien	
Fanconi-Syndrom	
Renal-tubuläre Azidose	
Primäre Mineralisationsdefekte	
Hypophosphatasie	
Medikamente: Fluor, Etidronat	

(„ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1“).

Diagnostik

Klinische Symptome

Die klinischen Beschwerden bei einer Osteomalazie sind meist unspezifisch und umfassen eine Vielzahl muskuloskeletta-ler (rheumatischer) Beschwerden. Sie sind Ausdruck

- eines erniedrigten Serum-Kalzium-Spiegels sowie
- eines Vitamin-D-Mangels und
- der verminderten Mineralisierung des Knochens.

Lokalisierte Knochenschmerzen, die bevorzugt in der Wirbelsäule, dem Rippenbogen, Becken- und Schultergürtel auftreten, aber auch generalisierte (dumpfe) Knochenschmerzen sind typische Krankheitssymptome und müssen von chronischen Schmerzsyndromen wie der Fibromyalgie abgegrenzt werden. Polyarthralgien und Synovitiden der Hand-, Sprung- und Kniegelenke sowie (oft) proximal lokalisierte Muskelschwäche lassen vermutlich primär an eine entzündlich-rheumatische Erkrankung wie z. B. eine Polymyositis denken, treten aber typischerweise auch bei der Osteomalazie auf. Gesteigerte Sturzneigung und Frakturen sowie Muskelkrämpfe, Tetanien und zentralnervöse Symptome wie Absenzen – letztere

Tab. 2 Differenzialdiagnose der Osteomalazie
Polymyalgia rheumatica
Polymyositis
Rheumatoide Arthritis
Fibromyalgie-Syndrom
Diffuse idiopathische skeletale Hyperostose (DISH)
Knochenmetastasen
Multiples Myelom
Systemische Mastozytose
M. Paget
Myeloproliferative Syndrome (MPS)
Osteoporose
Renale Osteodystrophie

als Folge einer Hypokalzämie – können ebenfalls durch eine Osteomalazie ausgelöst werden. Bei der klinischen Untersuchung sollte ein durch moderaten Druck ausgelöster Schmerz am Sternum und der anterioren Tibia an eine Osteomalazie denken lassen [10]. Dieser Schmerz tritt auch auf, wenn noch keine Fraktur aufgetreten ist.

Die Differenzialdiagnose dieser vielfältigen Beschwerden umfasst somit eine Reihe von rheumatischen und anderen z. B. onkologischen Erkrankungen (■ Tab. 2), die differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Dabei kann eine Osteomalazie auch in Assoziation mit rheumatischen Erkrankungen (Sklerodermie, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans) auftreten [19].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 50–55 Jahren [9, 19]. Patienten mit hypophosphatämischen Formen der Osteomalazie sind meist etwas jünger als Patienten mit einer durch einen Vitamin-D-Mangel bedingten Osteomalazie.

Labor

Ein wegweisender Laborbefund ist die Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) bei 23–94% der Patienten mit Osteomalazie [19]. In der schon zitierten Arbeit von Gifre et al. [9] war eine AP-Erhö- hung von >250 U/l

- bei der durch einen Vitamin-D-Mangel bedingten Osteomalazie in 85% der Fälle,

Tab. 3 Mögliche Laborkonstellationen bei Osteomalazie

Vitamin-D-Mangel	Hypophosphatämische Osteomalazie
Erhöht	
AP	AP
PTH	FGF-23
	Phosphat im Urin
Erniedrigt	
Serum-Kalzium	Serum-Phosphat
25(OH) Vitamin D ₃	
FGF-23	
Kalzium im Urin	
Im Normbereich	
CRP	CRP
BSG	BSG
CK	CK
Differenzialblutbild	Differenzialblutbild
Kreatinin (GFR)	Kreatinin (GFR)
AP Alkalische Phosphatase, BSG Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CK Kreatinkinase, CRP C-reaktives Protein, GFR glomeruläre Filtrationsrate, FGF-23 „fibroblast growth factor 23“, PRH Parathormon.	

- bei der durch Störungen des Phosphatstoffwechsels ausgelösten Osteomalazie in 64% der Fälle

nachweisbar. Bei letzterer fand sich in 100% der Fälle ein verminderter Serumphosphat Spiegel <2,3 mg/dl als wegweisender Befund (bei durch Vitamin-D-Mangel bedingter Osteomalazie in 15%).

» Eine Erhöhung des AP-Werts ist wegweisend in der Diagnostik der Osteomalazie

Nach den Bingham- und Fitzpatrick-Kriterien [1] kann von einer Osteomalazie ausgegangen werden, wenn mindestens 2 der folgenden Befunde vorliegen:

- niedriges Serum-Kalzium,
- niedriges Serum-Phosphat,
- erhöhte AP oder
- typische radiologische Befunde.

Um die beiden Formen Vitamin-D-Mangel und hypophosphatämische Osteomalazie voneinander zu differenzieren, kann eine Bestimmung von Kalzium (Hypokalziurie <50 mg/Tag) und Phosphat (Hyperphosphaturie >1000 mg/Tag) im Urin hilfreich sein. Bei einer sehr niedrigen AP sollte differenzialdiagnostisch an eine Hypophosphatasie (Phosphatasemangelrachitis), eine seltene erbliche Störung

des Knochenstoffwechsels gedacht werden, deren Ausprägung von einer nahezu 100% letalen perinatalen Form bis zu sehr milden Erwachsenenformen reichen kann (■ **Tab. 3**).

Bildgebende Befunde

In der Skelettszintigraphie finden sich häufig (bei bis zu 80% der Patienten) Hinweise auf stattgehabte Frakturen bzw. Pseudofrakturen bei Patienten mit manifester Osteomalazie. Darüber hinaus kann diese Methode beim differenzialdiagnostischen Ausschluss von Knochenmetastasen und eines M. Paget indiziert sein.

Radiologisch finden sich nicht selten (etwa 25%) pathognomonische Veränderungen wie Milchglasstrukturen und Loosersche Umbauzonen an multiplen Stellen des Skelettsystems (z. B. bevorzugt im Bereich des Tibiakopfs oder des Beckenrings) bis hin zu Ermüdungsfrakturen.

Knochenbiopsie

Die Diagnose Osteomalazie kann durch eine Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm gesichert werden. Histologisches Korrelat der manifester Osteomalazie ist die mangelnde/fehlende Mineralisierung der durch Osteoblasten neu synthetisierten Extrazellulärmatrix (Osteoidose; ■ **Abb. 2**). Eine routinemäßige Kno-

chenbiopsie ist meist nicht nötig, bei unklaren (nicht schlüssigen) Befunden jedoch meist zielführend.

Therapie

Für eine ausreichende Prävention der Osteomalazie genügen normalerweise 800–1000 IE Vitamin D täglich [23]. Diese Prophylaxe sollte v. a. bei Risikopatienten (z. B. ältere Menschen, Migranten) erfolgen, bei denen ein positiver Effekt einer Vitamin-D-Prophylaxe gesichert ist. Eine generelle Vitamin-D-Prophylaxe auch bei gesunden Erwachsenen kann aufgrund der derzeitigen Datenlage zu Vitamin D nicht empfohlen werden.

Die Therapie der manifester Osteomalazie umfasst die Zufuhr von ausreichend Kalzium und Vitamin D, bei Resorptionsproblemen ggf. auch parenteral. Bei der oralen Substitution beträgt die Initialdosis 5000–10.000 IE täglich, die Erhaltungsdosis 1000–2000 IE/Tag. Gleichzeitig muss auch eine Kalziumsupplementierung von täglich 1000–1500 mg erfolgen, da der Kalziumbedarf mit der Vitamin-D-Gabe durch gesteigerte Mineralisierung von unmineralisiertem Osteoid zunimmt. Bei starken Beschwerden (z. B. diffusen Knochenschmerzen) kann zu Beginn auch eine Behandlung mit dem aktiven Vitamin-D-Hormon (Calcitriol) in einer Dosierung von 0,25–0,5 µg/Tag eingesetzt werden. Dies ist auch der Fall, wenn eine fehlende Aktivierung des D-Hormons ursächlich für die Osteomalazie ist.

» Die Therapie besteht aus einer ausreichenden Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr

Liegt dem Vitamin-D-Mangel ein Malabsorptionssyndrom zugrunde, ist die Therapie der Grunderkrankung entscheidend. Es sollte primär eine parenterale Substitution mit 300.000 IE Vitamin D i.m. erfolgen – mit Wiederholung in 6- bis 12-monatigen Abständen zur Erhaltung des Therapieresultats.

Die Symptome der Hypokalzämie und der Myopathie sistieren unter adäquater Therapie innerhalb weniger Wochen, die Besserung der Knochenschmerzen kann

Hier steht eine Anzeige.



länger dauern. Die Serumwerte für Kalzium und Phosphat normalisieren sich üblicherweise in ein paar Wochen. Die alkalische Phosphatase kann zu Beginn der Therapie noch steigen, normalisiert sich aber in 3–6 Monaten.

Phosphatverlustsyndrome werden durch Phosphatsubstitution in einer Dosis von 1–3 g/Tag (aufgeteilt in 3–4 Dosen über den Tag) behandelt. Häufig ist die gleichzeitige Gabe von D-Hormon (Calcitriol 0,5–2 µg/Tag) sinnvoll, um die Phosphataufnahme im Darm zusätzlich zu steigern. Bei paraneoplastischen Syndromen ist die vollständige Entfernung des zugrundeliegenden Tumors fast immer kurativ. Ist die operative Entfernung des Tumors nicht bzw. nicht vollständig möglich, sprechen manche Tumoren auch auf die Gabe von Octreotid an, was den Phosphatbedarf senken kann [20].

Fazit für die Praxis

Die Beschwerdesymptomatik kann bei einer Osteomalazie sehr unspezifisch sein und umfasst eine Vielzahl rheumatischer Symptome. Daher sollte der Rheumatologe bei lokalen/generalisierten Schmerzen, Muskelschwäche und Arthralgien/Synovitiden differenzialdiagnostisch auch an diese seltene generalisierte metabolische Knochenkrankung denken – zumal diese gehäuft in Assoziation mit rheumatischen Erkrankungen und/oder einer sekundären Osteoporose vorkommen kann. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase, von 25(OH) Vitamin D₃ sowie Phosphat im Serum kann rasch zur richtigen Diagnose führen. Dabei ist der Übergang von einem Vitamin-D-Mangel zu einer klinisch manifesten Osteomalazie fließend. Auch mit Blick auf weitere postulierte Wirkungen von Vitamin D₃, bei Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulärem und Osteoporoserisiko erscheint eine ausreichende Versorgung von Risikopatienten (z. B. ältere Rheumapatienten) mit Vitamin D in jedem Fall frühzeitig indiziert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M.A. Reuss-Borst

Fachklinik für Rheumatologie und Onkologie,
Klinik Am Kurpark,
Rehazentren Baden-Württemberg
Kurhausstr. 9, 97688 Bad Kissingen
m.reuss-borst@rehaklinik-am-kurpark.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.A. Reuss-Borst gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Bingham CT, Fitzpatrick LA (1993) Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med* 95:519–523
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:b3692
- Bischoff-Ferrari HA (2012) Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord* 13:71–77
- Brown TT, Oaquist RB (2006) Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 20:2165–2174
- Chalmers J, Conacher WDH, Gardner DL et al (1967) Osteomalacia: a common disease in elderly women. *J Bone Joint Surg Br* 49:503–523
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al (1997) Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7:439–443
- Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y et al (2006) High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 17:1133–1140
- Fukumoto S, Yamashita T (2007) FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism-unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 40:1190–1195
- Gifre L, Peris P, Monegal A et al (2011) Osteomalacia revisited. A report on 28 cases. *Clin Rheumatol* 30:639–645
- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281
- Jan De Beur SM (2005) Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* 294:1260–1267
- Jiang Y, Xia WB, Xing XP (2012) Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res* 27:1967–1975
- Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22:477–501
- Lips P, Schoor van NM (2011) The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:585–591
- MacLaughlin J, Holick MF (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 76:1536–1538

- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805–806
- Pinzone MR, DiRosa M, Malaguarnera M et al (2013) Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17:1218–1232
- Priemel M, Domarus C von, Klatt O et al (2010) Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphologic analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 25:305–312
- Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R et al (1999) Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 28:287–304
- Seufert J, Ebert K, Müller J et al (2001) Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 345:1883–1888
- Stone B, Dockrell D, Bowman C et al (2010) HIV and bone disease. *Arch Biochem Biophys* 503:66–77
- Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RJ et al (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338:777–783
- Wacker M, Holick F (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 5:111–148



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.