

Osteogenesis imperfecta: Evidenz und Behandlungsstandard in Deutschland

Erkrankung

Die Osteogenesis imperfecta (OI), auch Glasknochenkrankheit genannt, ist eine angeborene Störung des Knochenstoffwechsels mit den Kernsymptomen hohe Knochenbrüchigkeit, reduzierte Knochenmasse und ausgeprägte Skelettdeformierungen, insbesondere der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule (1;2). Der Verlauf der Krankheit ist sehr unterschiedlich und schwer betroffene Patienten entwickeln einen ausgeprägten Kleinwuchs. Manchmal wird die Krankheit schon pränatal im Ultraschall diagnostiziert mit verkürzten und deformierten Extremitäten und mit Rippenfrakturen.

Die OI wird meist autosomal dominant vererbt und betrifft etwa 1:20.000 Lebendgeburten. Die häufigste Ursache (> 80 % der Betroffenen) ist eine autosomal-dominante heterozygote Mutation in Genen der Kollagenbildung (COL1A1 oder COL1A2). Seltene Formen können auch rezessiv, aber auch dominant oder X-chromosomal vererbt sein (1-3). Es gibt keine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation. In Deutschland leben ca. 4000 betroffene Personen der unterschiedlichen Altersgruppen mit unterschiedlichen Phänotypen und genetischen Ursachen (2). Patienten mit leichten Erkrankungsmanifestationen haben nur wenige Knochenbrüche bis zum Abschluss der Pubertät; bei schweren Formen kommt es zu ausgeprägten Deformierungen aller Extremitäten und auch der Wirbelkörper. Bei manchen Patienten sind diese Deformierungen bereits intrauterin zu erkennen.

Behandlung

Bisher gibt es keine krankheitsspezifische Therapie für die OI. Zur symptomatischen Behandlung gehören neben Medikamenten auch orthopädische Behandlungen, Physiotherapie und Rehabilitation (2;4). Patienten mit einer OI werden am besten von einem multidisziplinären Team in spezialisierten Zentren behandelt. Die körperliche Rehabilitation durch einen Therapeuten mit Erfahrung in der Erkrankung ist einer der wichtigsten Beiträge zur Funktionsfähigkeit und Teilhabe. Die Kombination aus zerbrechlichen Knochen, schwacher Muskulatur und rezidivierenden Frakturen mit nachfolgenden längeren Phasen der Ruhigstellungen der betroffenen Knochen und Gelenke stellt die Patienten vor erhebliche Herausforderungen grobmotorische Fähigkeiten zu erlangen und aufrechtzuerhalten. Dies betrifft besonderes auch das selbständige Gehen. Die Physiotherapie hilft, die Muskelkraft und den Bewegungsumfang der Gelenke zu erhalten und trägt dazu bei, die größtmögliche Selbstständigkeit und Teilhabe im Alltag zu erlangen bzw. zu erhalten.

Während der Wachstumsphase, d. h. im Kindes- und Jugendalter gibt es altersabhängig unterschiedliche Ansätze der medikamentösen Therapie und der orthopädisch-operativen Maßnahmen verglichen mit der Therapie bei Erwachsenen. Während des Wachstums treten die meisten Frakturen auf und in dieser Phase sind antiresorptive Therapieansätze untersucht, während bei Erwachsenen auch osteoanabole Medikamente angewendet werden (4;5). Insgesamt müssen alle Therapien aufeinander abgestimmt sein und ein gemeinsames Ziel haben.

Rascher, W.

Literatur

- 1 Forlino A, Marini JC: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657-1671.
- 2 Hoyer-Kuhn H, Bartz-Seel J, Blickheuser R et al.: Diagnostik und Therapie der Osteogenesis imperfecta – Konsensus-Statement der 30. Jahrestagung 2014 der Deutschen Gesellschaft für Osteogenesis imperfecta Betroffene e.V. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017; 165: 333-346.
- 3 Etich J, Leßmeier L, Rehberg M et al.: Osteogenesis imperfecta – pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr* 2020; 7: 9.
- 4 Cho TJ, Ko JM, Kim H et al.: Management of osteogenesis Imperfecta: a multidisciplinary comprehensive approach. *Clin Orthop Surg* 2020; 12: 417-429.
- 5 Semler O, Kornak U, Oheim R, Seefried L: Genetische Ursachen und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Osteologie* 2020; 29: 302-310.

Medikamentöse Therapie

Vitamin D und Kalzium sind für den Aufbau und den Erhalt der Mineralisation des Skeletts wesentlich. Ein Mangel an Vitamin D und Kalzium kann die Osteopenie bei OI verschlimmern (6). Zu bedenken ist, dass eine geringere körperliche Aktivität und damit verbunden ein Aufenthalt im Freien aufgrund eingeschränkter Mobilität bei Patienten mit den schweren Verlaufsformen der OI leichter einen Vitamin-D-Mangel hervorrufen können. Die Gabe von Vitamin D und Kalzium darf nur einen Mangel ausgleichen oder einem Mangel vorbeugen, da eine Überdosierung von Vitamin D eine Vitamin-D-Intoxikation mit Hyperkalziurie, Nephrokalzinose, Natriumchlorid- und Wasserverlust hervorrufen kann.

Vitamin D (z. B. Dekristol® 500 I.E. und 1000 I.E. Tabletten) ist zugelassen zur Vorbeugung gegen Rachitis und Osteomalazie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (7). Aufgrund niedriger Konzentrationen von 25-Hydroxy-Cholecalciferol im Serum bei Patienten mit OI erhält die Mehrzahl vor allem in den Wintermonaten eine Vitamin-D-Substitution. Eine ausreichende Kalziumversorgung ist in der Regel alimentär sichergestellt. Bei Erwachsenen kann die Indikation für Vitamin D auch eine unterstützende Behandlung der Osteoporose sein (7).

Bisphosphonate werden seit Jahren als pharmakologische Therapie bei OI eingesetzt, da in klinischen Studien mit diesen Wirkstoffen die Knochendichte bei Betroffenen mit OI verbessert werden konnte. In dieser Indikation sind Bisphosphonate aber in Deutschland nicht zugelassen. Nach einer eindrucksvollen Publikation im Jahre 1998 (8) wurde die Behandlung der schweren OI ausführlich untersucht (9) und zum Standard (2;4;5).

Glorieux et al. (8) konnten in einer unkontrollierten Beobachtungsstudie mit 30 Kindern im Alter von 3 bis 16 Jahren mit schwerer OI zeigen, dass die zyklische Verabreichung von intravenösem **Pamidronat** zu einem raschen Anstieg der Knochendichte der Lendenwirbel führte, was das Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption besserte. Aus der Abnahme der Urinausscheidung des N-Telopeptids von Kollagen Typ I konnte auf einen Rückgang der pathologischen Knochenresorption geschlossen werden. Die Serumkonzentrationen der alkalischen Phosphatase, ein Maß für die Knochenbildung, sank ebenfalls. Somit ist Pamidronat in der Lage, den pathologisch erhöhten Knochenumsatz zu senken und die Knochendichte bzw. -masse zu erhöhen. Die Frakturheilungsrate und die Wachstumsrate änderten sich nicht, aber die Mobilität und -Gehfähigkeit verbesserten sich bei 16 Kindern und blieben bei den anderen 14 unverändert (8). Alle Kinder berichteten eine Linderung von chronischen Schmerzen.

Auch wenn die Evidenz wegen fehlender guter randomisierter, kontrollierter Studien über längere Zeit begrenzt ist, konnte gezeigt werden, dass orale oder intravenöse Bisphosphonate die Knochendichte bei Kindern und Erwachsenen mit OI erhöhen (9). Nicht eindeutig geklärt ist, ob die orale oder intravenöse Behandlung mit Bisphosphonaten die Zahl der Frakturen verringert, obwohl mehrere Studien dies unabhängig voneinander zeigen; auf keinen Fall wird die Frakturrate bei der Behandlung mit Bisphosphonaten erhöht. Die verwendeten Bisphosphonate (Pamidronat, Neridronat, Alendronat, Risedronat, Zoledronat) unterscheiden sich offensichtlich nicht hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Steigerung der Knochendichte (9). Die vorliegenden Studien sind nicht in der Lage, eine Evidenz zu liefern, dass Bisphosphonate den klinischen Zustand (Reduktion der Schmerzen, Verbesserung des Wachstums und der funktionellen Mobilität) bei Menschen

6 Chagas CE, Roque JP, Santarosa Emo Peters B et al.: Do patients with osteogenesis imperfecta need individualized nutritional support? *Nutrition* 2012; 28: 138-142.

7 Mibe GmbH Arzneimittel: Fachinformation "Dekristol® 500 I.E. Tabletten, Dekristol® 1000 I.E. Tabletten". Stand August 2018.

8 Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al.: Cyclic administration of pamidronate in with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.

9 Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D: Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 10: CD005088.

mit OI verbessern (9;10). Dabei scheint die orale Alendronat- der intravenösen Pamidronat-Therapie bei Kindern mit OI nicht unterlegen zu sein (9;11).

Bisphosphonate sind in der Indikation OI in Deutschland nicht zugelassen, werden aber bei schweren Verlaufsformen der OI in Konsensuspapieren und Reviews empfohlen **und** sind heute als Standardtherapie anzusehen.

Pamidronat (z. B. Pamifos 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) sind u. a. nur zugelassen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen, wie tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge Brustkrebs in Ergänzung zu einer spezifischen Tumortherapie und osteolytische Läsionen bei multiplem Myelom Stadium III (12).

Neridronat (Nerixia®, Abiogen Pharma, Italien) ist in Italien zugelassen zur Behandlung der OI (13). Nerixia® ist als Injektionslösung zur intravenösen Anwendung mit 25 mg oder 100 mg Neridronat-Natrium als Einzelimport nach § 73a AMG über die internationale Apotheke erhältlich. Die Dosierung bei Kindern beträgt 2 mg/kg Körpergewicht (maximal 100 mg) alle drei Monate als langsame intravenöse Infusion (mindestens zwei Stunden).

Alendronat (z. B. Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten) ist zugelassen für Erwachsene zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Behandlung der Osteoporose bei Männern und zur Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (14).

Für Erwachsene mit einer OI kann meist über die Zusatzdiagnose einer Osteoporose eine medikamentöse Therapie begründet werden, da einige Patientinnen und Patienten mit OI die Diagnosekriterien einer Osteoporose erfüllen.

Die Bisphosphonat-Therapie von Kindern mit OI ist daher in Deutschland ein Off-Label-Use. Als Indikation wird in einem Konsensus-Statement der 30. Jahrestagung im Jahr 2014 der Deutschen Gesellschaft für Osteogenesis imperfecta Betroffene e.V. angegeben (2): präpubertäre Patienten mit mittleren oder schweren Verlaufsformen, bei denen Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder es zu zwei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen/Jahr kommt.

Die beiden in Deutschland üblichen Therapieregime der Behandlung der OI mit Bisphosphonaten sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt. Neridronat ist in Deutschland nicht verfügbar, kann aber importiert werden.

Tabelle 1: Therapieschema Pamidronat (2;8)

Alter	Dosis	Intervall
0–23 Monate	0,5 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle zwei Monate
24–35 Monate	0,75 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle drei Monate
≥ 3 Jahre	1,0 mg/kg/Tag an drei aufeinander folgenden Tagen	alle vier Monate

Tabelle 2: Therapieschema Neridronat (2;15)

Alter	Dosis	Intervall
0–11 Monate	1,0 mg/kg/Tag an zwei aufeinander folgenden Tagen	alle drei Monate
≥ 1 Jahr	2,0 mg/kg/Tag als Einzelinfusion	alle drei Monate

10 DiMeglio LA, Peacock M: Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 132-140.

11 Costi S, Giani T, Orsini F, Cimaz R: Drug treatment of low bone mass and other bone conditions in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2022; 24: 103-119.

12 Teva GmbH: Fachinformation „Pamidronat-GRY® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: März 2016.

13 Abiogen Pharma Spa: Zulassung von Nerixia® in Italien: Neridronate Sodium: <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/chemicals/371bce7dc83817b7893bcdeed13799b5.html> (letzter Zugriff: 5. April 2022). Stand: Oktober 2015.

14 Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG: Fachinformation „Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten“. Stand: Februar 2018.

Oft wird am ersten Infusionstag des ersten Therapiezyklus nur die Hälfte der angegebenen Dosis verabreicht, um das Risiko für Nebenwirkungen zu reduzieren, da nach der ersten intravenösen Gabe bei ca. 50 % der Patienten eine Akute-Phase-Reaktion mit Erhöhung der Körpertemperatur und grippeähnlichen Symptomen auftreten kann, die innerhalb von zwei bis drei Tagen spontan verschwinden. Trotz der breiten Anwendung gibt es keine guten Daten zur Therapiedauer und zur langfristigen Sicherheit der Therapie der OI mit Bisphosphonaten.

Bei Kindern werden Bisphosphonate meist als intravenöse Darreichungsform angewandt, weil sie gewichtsadaptiert besser dosiert und gastrointestinale Nebenwirkungen vermieden werden können. In der Anfangsphase wurde Pamidronat eingesetzt (8;16), dann aber Neridronat, da die Gabe tagesstationär oder ambulant möglich ist (2;15).

Orthopädisch-chirurgische Therapie

Wegen der häufigen Frakturen, aber auch zur Korrektur von Deformitäten der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule sind bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten mit OI chirurgische Eingriffe notwendig. Das Therapieziel ist, die optimale Funktionalität und Belastbarkeit des Skelettsystems, bezogen auf den jeweiligen Erkrankungstyp, wiederherzustellen oder zu erhalten. Hierbei ist aber zu unterscheiden, ob ein Erwachsener behandelt wird oder ein Kind mit aktivem, wachsendem Skelett (2;5).

Häufig auftretende Frakturen werden zunächst konservativ therapiert. Die Therapie besteht aus der Wicklung und der Lagerung gebrochener Extremitäten bei Säuglingen und Kleinkindern sowie in einer Gipsruhigstellung bei älteren Kindern. Wenn schon bei Geburt ausgeprägte Deformierungen vorliegen, ist bei Sistieren der motorischen Entwicklung und bei Schmerzen und Frakturen eine operative Begradigung mittels Osteotomie angezeigt (meist im Alter von ca. zwei bis drei Jahren). Dabei wird die Extremität durch einen intramedullären Nagel unter Verwendung von sogenannten Teleskopnägeln (meist untere Extremität) stabilisiert, da die zwei ineinandergeschobenen Nagelanteile sich während des Wachstums auseinanderziehen können und den Knochen während der gesamten Wachstumsphase von innen schienen (2;5).

Physiotherapie und Rehabilitation

Die Physiotherapie dient dem Erhalt und der Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit. Besonders nach Frakturen und längeren Phasen der Immobilisation muss die Muskulatur aufgebaut werden und die Beweglichkeit der Gelenke wiedererlangt werden. Im Kindes- und Jugendalter erreichen die schwer Betroffenen ihre motorischen Meilensteine oft nicht selbstständig, sondern nur durch ein intensives Training. Ziel ist bei Deformierungen, auch die Bewegungsabläufe einzuüben.

Bei Fehlstellungen der Gelenke kommt es zu einer verstärkten Abnutzung gefolgt von Schmerzen und einer Einschränkung der Mobilität. Neben der regelmäßigen Physiotherapie ist dann eine Rehabilitation sinnvoll mit dem Ziel, die Selbstständigkeit im Alltag zu erhalten. Für Kinder und Jugendliche gibt es dazu Konsensusempfehlungen (17).

15 Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V et al.: Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-763.

16 Semler O, Land C, Schönau E: Bisphosphonat-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit primären und sekundären osteoporotischen Erkrankungen. *Orthopäde* 2007; 36: 146-151.

17 Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B et al.: Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 158.

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen

Da die Krankheit OI klinisch sehr heterogen ist, beziehen sich die o. g. Therapiemaßnahmen auf die schwer erkrankten Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen. Das Kernsymptom bei allen OI-Erkrankungen ist die erhöhte Anfälligkeit für Frakturen bei geringen Traumata (5). Besonders hoch ist die Frakturrate während der Kindheit und Jugend, also während des Körperlängenwachstums. Nach abgeschlossenem Längenwachstum kommt es bei den meisten Patienten zu einer Phase mit relativ wenigen skelettalen Problemen. Im höheren Lebensalter können dann wieder vermehrt Frakturen, Knochenschmerzen und weitere Probleme des Skelettsystems auftreten.

Gerade die frühe, schwere Manifestation der OI erfordert einen multidisziplinären Behandlungsansatz und neben Medikamenten die orthopädisch-chirurgische Behandlung, die regelmäßige Physiotherapie und die Rehabilitation mit dem Ziel, die Funktionsfähigkeit des Skelettsystems zu erhalten und die Teilhabe an einem annähernd normalen Leben zu ermöglichen (2;4;5). Dazu gehört bei schweren Verläufen auch die vorausschauende Behandlung möglicher Beeinträchtigung der Atemmechanik (18). So können Skoliose und Muskelschwäche die Ausdehnung der Lungenflügel und damit die Vitalkapazität einschränken. Bei Immobilisierung im Rollstuhl nimmt die Vitalkapazität weiter ab, ebenso wie die Beweglichkeit des Brustkorbs. Eine geringere Beweglichkeit des Brustkorbs während Ein- und Ausatmung vermag den Gasaustausch zu reduzieren und es kann dann auch eine nichtinvasive Beatmung notwendig werden. Auch bei Narkosen müssen die anästhesiologischen Besonderheiten bei OI berücksichtigt werden (19).

Therapeutische Perspektive

Die Behandlungsmöglichkeiten der OI sind trotz der angegebenen Behandlungsmöglichkeiten sicher nicht ausreichend. Deswegen wurde einem Entwicklungsprogramm für Osteogenesis imperfecta in der EU eine hohe Priorität bescheinigt (Status des PRiority MEdicines (PRIME)-Programms der EU) (20).

Ein neuer Therapieansatz für die OI Typ IV (SERPIN1) ist die Hemmung des Knochenabbaus mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab, der den Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor-Kappa B Ligand (RANKL) bindet. Der monoklonale Antikörper Denosumab ist bisher nur für Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Er blockiert die RANKL-Kaskade, die für den gesteigerten Knochenabbau verantwortlich gemacht wird.

Fallserien weisen darauf hin, dass Denosumab bei Patienten mit OI-Typ VI die Knochenmasse besser verstärkt als eine Therapie mit Bisphosphonaten (21,22). Eine internationale Zulassungsstudie zum Einsatz von Denosumab bei Kindern und Jugendlichen mit OI (NCT02352753) ist offensichtlich beendet, aber die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht (23).

Denosumab hat neben einer offensichtlich besseren Wirkung auf die Knochendichte auch gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Kalziumhaushalt, da der Wirkstoff nach einer Hypokalzämie in den ersten vier Wochen nach Gabe eine Rebound-Hyperkalzämie nach etwa drei bis vier Monaten verursachen kann. Diese Nebenwirkung von Denosumab ist bekannt und darauf wurde verschiedentlich hingewiesen (24-26). Also

18 LoMauro A, Fraschini P, Pochintesta S, Romei M et al.: Ribcage deformity and the altered breathing pattern in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 964-972.

19 Orphan Anesthesia: Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei Osteogenesis imperfecta: <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/osteogenesis-imperfecta/1122-osteogenesis-imperfecta-de/file.html> (letzter Zugriff: 5. April 2022). Letzte Änderung: September 2012.

20 Kehoe T, Blind E, Janssen H: Regulatory aspects of the development of drugs for metabolic bone diseases – FDA and EMA perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85: 1208-1212.

21 Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al.: Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect – a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016; 16: 24-32.

22 Kobayashi T, Nakamura Y, Suzuki T et al.: Efficacy and Safety of Denosumab Therapy for Osteogenesis Imperfecta Patients with Osteoporosis-Case Series. *J Clin Med*. 2018; 7: 479.

23 ClinicalTrials.gov: Multicenter, Single-arm Study to Evaluate Efficacy, Safety, & Pharmacokinetics of Denosumab in Children w/ OI (OI): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352753>. Letzter Zugriff: 5. Juli 2022.

24 Erneute Warnung vor Hypokalzämien unter Denosumab. *Der Arzneimittelbrief* 2014; 48, 95-96.

25 Trejo P, Rauch F, Ward L: Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018; 18: 76-80.

26 Sill HF, Taylan C, Nüsken KD et al.: Ein besonderer Fall einer Hyperkalzämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2022; 170: 496-500.

müssen zur Beurteilung der Therapie der OI mit Denosumab die Ergebnisse der Zulassungsstudie abgewartet werden.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Erlangen
W.Rascher@t-online.de