

# Osteogenesis imperfecta: Klinik, Diagnose und Management vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter

Luisa Bonafé<sup>a</sup>, Cecillia Giunta<sup>b</sup>, Carol Hasler<sup>d</sup>, Marco Janner<sup>f</sup>, Marius Kränzlin<sup>e</sup>, Bianca Link<sup>b</sup>, Christian Meier<sup>e</sup>, Leonard E. Ramseier<sup>b, c</sup>, Marianne Rohrbach<sup>b</sup>, Sheila Unger<sup>a</sup>


## Quintessenz

- Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist klinisch und genetisch heterogen.
- Klinisch typisch sind Knochenbrüchigkeit, Kleinwuchs, Kyphoskoliose, Thoraxdeformitäten, charakteristische Schädeldeformität, blau-blassgraue, aber auch weisse Skleren, Schwerhörigkeit, dünne Haut, überstreckbare Gelenke, Hernien und Muskelhypotonie.
- Der klinische Schweregrad variiert zwischen letalen Verläufen, ausgeprägten Verläufen mit zahlreichen Frakturen ab Geburt bis zu leichten Formen mit nur gelegentlichen Frakturen.
- Autosomal-dominante Mutationen (COL1A1/COL1A2) sind bei 90% der betroffenen Patienten die Ursache; bei 6–8% liegt eine Mutation in einem autosomal-rezessiv vererbten Gen vor.
- Frakturen bei Babys und Kleinkindern sollten möglichst konservativ behandelt werden. Die Indikation zur operativen intramedullären Schienung bei grösseren Kindern ergibt sich aus der Deformität mit starker Zugbelastung auf der Aussenseite der Deformität.
- Bisphosphonate sind zurzeit die einzige pharmakologische Therapieoption für mittelschwere bis schwere OI.

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine klinisch und genetisch heterogene Störung der Bildung und Homöostase der Knochenmatrix, gekennzeichnet durch eine verminderte Knochendichte (KD) und eine reduzierte Knochenstärke. Dies kann zu erhöhter Knochenbrüchigkeit und sekundärer Verbiegungen der Röhrenknochen führen, weswegen die OI auch als «Glasknochenkrankheit» bekannt ist. Nebst dem Knochen ist normalerweise auch das weiche Bindegewebe betroffen.

Die Inzidenz liegt bei 1–2:10 000 [1–4]. Damit ist die OI die häufigste der vererbten Skelettdysplasien. Zusätzlich zur vermehrten Knochenbrüchigkeit sind Kleinwuchs, Kyphoskoliose, Thoraxdeformitäten, charakteristische Schädeldeformität mit ausladender Temporalregion und Brachycephalie typisch. Abhängig vom OI-Typ finden sich blaue, blassgraue, aber auch weisse Skleren, Schallleitungs- oder gemischte Schwerhörigkeit und eine Dentinogenesis imperfecta mit graublau- oder bernsteinfarbenen durchschimmernden Zähnen. Charakteristisch sind auch eine dünne Haut, vermehrte Gefässbrüchigkeit mit Blutungsneigung, überstreckbare Gelenke, Hernien, Muskelhypotonie und gelegentlich eine Herzklappeninsuffizienz.

Die historische Einteilung nach Silience von 1979 in die Typen I–IV, basierend auf klinischen und radiologischen Zeichen, wurde in den letzten Jahren stetig erweitert (Typen V–VII) [5–7].

Ursächlich ist in den meisten Fällen ein Defekt des Kollagen I, einer Tripelhelix, die aus zwei alpha-1(I)-Ketten (COL1A1) und einer alpha-2(I)-Kette (COL1A2) besteht. Strukturelle Defekte in einer der Ketten verändern die Formen der Kollagenmoleküle und führen zu gestörter Bildung der Kollagenfibrillen, was schwerere OI-Formen zur Folge hat (Typen II, III und IV). Quantitative Defekte führen zu einer verminderten, aber korrekten Kollagensynthese und gehen daher mit mildereren OI-Phenotypen einher (Typ I). Autosomal-dominante (AD-)Mutationen in COL1A1 und COL1A2 sind bei 90% der betroffenen Patienten die Ursache der OI. Bei ca. 6–8% der klinisch mit OI diagnostizierten Patienten mit moderaten bis letalen Formen konnte in den letzten Jahren ein autosomal-rezessiver (AR-)Erbgang festgestellt werden. Bis heute wurden mindestens neun Gene mit AR-OI assoziiert (Tab. 1 ). Im Gegensatz zur AD-OI werden AR-Formen nicht durch struktur- oder quantitativ-abnormes Kollagen Typ I verursacht, sondern durch Defekte in Aufbau, Reifung, Transport und Sekretion von Kollagen Typ I (Tab. 1). Die restlichen 2–4% der Fälle ohne Nachweis eines AD- bzw. AR-Erbgangs sind möglicherweise durch Keimbahnmosaik bedingt.

Klinischer Verlauf und Schweregrad der OI hängen massgebend von Art und Lokalisation des Kollagen-Typ-1-Defekts oder von Art und Lokalisation der Mutation in den anderen Genen ab. Dies erklärt die grosse interfamiliäre Variabilität. Der Schweregrad variiert zwischen letalen Verläufen wegen Ateminsuffizienz der Neugeborenen (Typ II), ausgeprägten Verläufen bei Betroffenen mit zahlreichen Frakturen ab Geburt (Typ III und IV) bis zu leichten Formen mit nur gelegentlichen

Zentren für Osteogenesis imperfecta:

<sup>a</sup> Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) Lausanne: Consultation multidisciplinaire Osteogenèse Imparfait, Centre Maladies Osseuses / Pédiatrie Moléculaire: PD Dr. med. L. Bonafé, PD Dr. med. S. Unger, Dr. med. B. Aubry-Rozier, Dr. med. A. Brégou-Bourgeois

<sup>b</sup> Universitätskinderhospital Zürich: multidisziplinäre OI-Sprechstunde (Abteilung Stoffwechsel und Orthopädie), Forschungszentrum für das Kind

<sup>c</sup> Orthopädische Universitätsklinik Balgrist, Zürich: <sup>b</sup>Dr. med. et phil. nat. M. Rohrbach, <sup>b</sup>Dr. phil. nat. C. Giunta, <sup>b</sup>Dr. phil. nat. U. Lindert, <sup>b</sup>Dr. med. B. Link, <sup>b,c</sup>PD Dr. med. L. E. Ramseier, <sup>b,c</sup>Dr. med. S. Dierauer, <sup>c</sup>PD Dr. med. K. Min

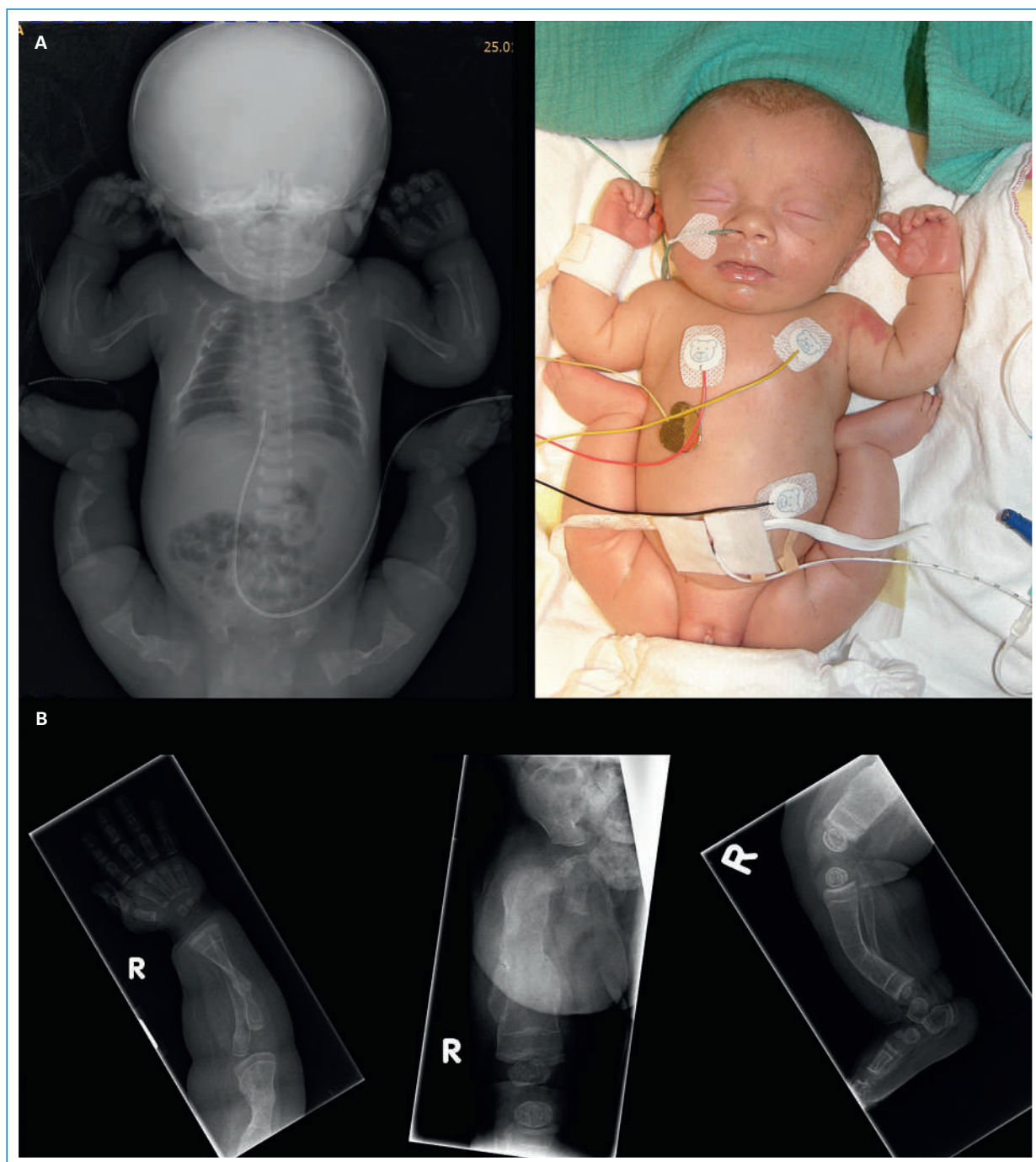
<sup>d</sup> Universitätskinderhospital beider Basel (UKBB), Orthopädie: Prof. Dr. med. C. Hasler; Kardiologie und Rheumatologie: Dr. med. D. Bolz

<sup>e</sup> Universitätsspital Basel, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus: Prof. Dr. med. M. Kränzlin, PD Dr. med. Ch. Meier

<sup>f</sup> Universitätskinderhospital Bern: Dr. med. M. Janner

Alle Autoren haben gleichwertig am Manuskript mitgewirkt.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert. Das Manuskript ist im Auftrag des Medical advisory board Schweizerische Vereinigung Osteogenesis Imperfecta (SVOI-ASOI) entstanden.



**Abbildung 1**




Patient mit rezessiver OI, bedingt durch Mutationen im CRTAP-Gen.

**A:** Babygram und Foto bei Geburt: das Babygram zeigt einen kleinen Thorax mit feingliedrigen Rippen. Beidseitige Frakturen der Tibia und Fibula; Konsolidierung des Femurs rechts > links.

**B:** Röntgenbilder im Alter von sieben Monaten, unter Therapie mit Bisphosphonat. Verkrümmung von Ulna und Radius; Humerus mit Konsolidierung; Verkrümmung von Tibia und Fibula.

Frakturen. Die Lebenserwartung kann durch Lungeninsuffizienz, Cor pulmonale und basiläre Impression eingeschränkt sein.

Radiologisch finden sich bei den meisten Formen abhängig vom Schweregrad eine Osteoporose resp. Osteopenie, pathologische Frakturen mit meist guter Heilung, manchmal aber Pseudarthrosenbildung, Platypondylie, Keil- und Fischwirbelbildung, ziehharmonikaartige Deformationen der grossen Röhrenknochen und Seri-

enfrakturen der Rippen (Abb. 1  und 2 ). Verbiegungen der Röhrenknochen treten meist bei schwerer Manifestation auf. Am Schädel können Worm'sche Schaltknochen (Abb. 3 ), Flachschildel und basiläre Impressionen auftreten. Die Bildung von hyperplastischem Kalli deutet in der Regel auf eine OI Typ V hin, verursacht durch Mutationen in IFITM5 (AD-OI) [8], wohingegen OI Typ VI radiologisch durch einen erhöhten Gehalt an nichtmineralisiertem Knochen auffällt [9].

**Tabelle 1**

Molekular-pathogenetische Klassifikation der Osteogenesis imperfecta.

Gen	Ver- erbung	Phänotyp (Sillence)	Spezifische Merkmale
<b>Strukturelle Defekte oder Haploinsuffizienz von Kollagen Typ 1</b>			
COL1A1	AD	Typ I, II, III, IV	Blaue/graue/weisse Skleren
COL1A2	AD	Typ I, II, III, IV	Hyperlaxizität, Schwerhörigkeit Dentinogenesis imperfecta
<b>Prolyl-3-hydroxylation-Komplex</b>			
CRTAP	AR	Typ II, III, IV (VII)	–
LEPRE1	AR	Typ II, III	Founder-Mutation bei Amerikanern mit afrikanischem Ursprung
PPIB	AR	Typ II, III, IV	–
<b>Telozeptid-Lysyl-hydroxylase</b>			
PLOD2	AR	Typ III	Pterigium, kongenitale Gelenkskontrakturen (Bruck-Syndrom Typ 2)
<b>Kollagen Chaperon</b>			
FKBP10		Typ III, IV	Kongenitale Gelenkskontrakturen möglich (Bruck-Syndrom Typ 1)
SERPINH1		Typ II, III	Blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta
<b>Typ-I-Kollagen-Prozessierung und -Reifung</b>			
BMP1	AR		Erhöhte Knochendichte, blaue Skleren
<b>Knochenformation, -homöostase und Regulation der Knochenmasse</b>			
SERPINF1	AR	Typ III, IV (VI)	Normal bei Geburt, progressiver Verlauf, schlechtes Ansprechen auf Bisphosphonate
SP7	AR	Typ III	Verspäteter Zahndurchbruch
LRP5	AR	Typ III, IV	Blindheit (Osteoporosis-pseudoglioma-Syndrom)
WNT1	AR	Typ III, IV	Progressiver Verlauf, schlechtes Ansprechen auf Bisphosphonate
TMEM38B	AR	Typ III	–
<b>Unklare Funktion</b>			
IFITM5	AD	Typ V	Hypertropher Kallus, metaphysäre sklerotische Ligamente, interossäre Membranen

AD = autosomal-dominant; AR = autosomal-rezessiv

## Diagnostik

Die klinische Präsentation ist sehr breit, mit milden Formen bei normaler Körpergrösse bis hin zu schweren Knochendeformitäten oder perinatal letalen Formen. Die radiologischen Veränderungen sind nicht immer spezifisch, daher haben die biochemische und molekulargenetische Analyse, die beide in der Schweiz angeboten werden, immer grössere Bedeutung.

Die biochemische Analyse des Kollagens Typ I in kultivierten Fibroblasten ist besonders geeignet, um moderate bis schwere Formen der COL1A1- und COL1A2-assoziierten OI-Formen (strukturelle Defekte) aufzudecken. OI-Formen bedingt durch Haploinsuffizienz sind mit dieser Methode schwieriger nachzuweisen; AR-Formen können je nach Effekt der Mutation biochemisch ebenfalls ersichtlich sein. Dies kann insbesondere bei der pränatalen Diagnostik von familiärer OI genutzt werden, bei der kein Gendefekt nachweisbar ist, aber eine klare biochemische Veränderung der Kollagene bei einem betroffenen Familienangehörigen vorliegt. Mit der biochemischen Analyse des von Chorionzotten produzierten Kollagens Typ I kann ab der 10.–12. Schwangerschaftswoche eine OI diagnostiziert werden [10].

Molekulargenetische Analysen aller heute bekannten AD- und AR-OI verursachenden Gene werden sowohl als Einzelgendiagnostik als auch als Gen-Pannel (alle Gene auf einem Chip) mittels «Next-Generation»-

Sequenzierung (NGS) angeboten. Bei der NGS werden sämtliche Gene in einer Analyse gescreent und anschliessend Varianten zusätzlich mittels Sanger-Sequenzierung nachbestätigt. Dieser Ansatz ist wahrscheinlich kostengünstiger und schneller als die Einzelgenanalyse. Der Genanalyse kommt nebst dem diagnostischen und pränatalen Wert auch ein prognostischer Wert zu. So zeigen Patienten mit Mutationen in SERPINF1 einen normalem Phenotyp bei Geburt, einen rasch progredienten Verlauf und fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit Bisphosphonat (BP).

## Genetische Beratung und Familienplanung

Bei der genetischen Beratung müssen nicht nur die Erbgänge AD und AR, sondern auch Keimbahn und Gonadenmosaik in Betracht gezogen werden. Das Wiederholungsrisiko bei rezessiv vererbter OI beträgt 25%. Bei dominanten Formen ist das Wiederholungsrisiko teilweise davon abhängig, ob die Eltern ebenfalls Symptome haben oder nicht; bei ebenfalls betroffenem Elternteil liegt das Wiederholungsrisiko bei 50%. In sporadischen Fällen, das heisst Neumutation oder aber somatischem/gonadalem Mosaik der Mutation bei Vater oder Mutter, beträgt das Risiko 5–10%. Es sind Fälle beschrieben, bei denen relativ mild betroffene Eltern ein schwerstbetroffenes Kind hatten, bedingt durch ein



**Abbildung 2**

Patient mit rezessiver OI bedingt durch Mutationen im LEPRE1-Gen.

**A:** Foto im Alter von acht Jahren und Röntgenbilder zeigen Rhizomelie, Femur mit multiplen Frakturen, Verkrümmung und Konsolidierung sowie breiter distaler Metaphyse im Alter von 4 (A1) und 7 (A2) Jahren; Verkrümmung von Ulna und Radius mit 3 Jahren (A3).

**B:** Wirbelsäule mit Platypondylie und Osteopenie mit 13 Jahren.

**C:** Wirbelsäule nach zwei Jahren Therapie mit Bisphosphonat beim jüngeren Bruder mit der gleichen Diagnose im Alter von acht Jahren.



**Abbildung 3**

Schädel radiologisch seitlich und Profil eines Patienten mit AD-OI im Alter von zwei Monaten: Worm-Schaltknochen entlang der Lambda- und der Koronarnäht.

somatisches Mosaik [11], oder aber das wiederholte Auftreten von schweren Formen bei Geschwistern bedingt durch ein Keimbahnmosaik [12].

Der Routine-Ultraschall während der Schwangerschaft kann heutzutage fast alle OI-Typen II und III aufdecken. Typische Zeichen sind verkürzte, gekrümmte Knochen, erhöhte Sichtbarkeit des intrakraniellen Gehalts sowie eine Schädelkallotte, die sich unter dem Sonographie-Transducer verbiegt [13]. OI vom Typ IV kann gelegentlich mit einem isolierten verbogenen Femur imponieren [14].

Bei einem intrauterin gestellten Verdacht auf eine OI empfehlen viele Gynäkologen eine Geburt per Kaiserschnitt, auch wenn es keine evidenzbasierten Daten bezüglich Überleben oder Inzidenz von perinatalen Frakturen gibt [15]. Lediglich bei OI Typ III stellt sich die Indikation eines Kaiserschnitts, basierend auf der häufigen Beckenendlage [15] sowie den bei Müttern mit OI-III-assoziierten Beckendformationen [16].

Bei Schwangeren mit OI sollte insbesondere an das Auftreten einer schweren Osteoporose während der

Schwangerschaft und peripartal gedacht werden [17]. Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist während der Schwangerschaft nicht kontraindiziert [18]. Eine schwere, aber seltene Schwangerschafts-Komplikation ist die Uterusruptur [19, 20].

### Management der Osteogenesis imperfecta: orthopädische Aspekte

Frakturen bei Babys und Kleinkindern sollten möglichst konservativ behandelt werden. Im Mittelpunkt steht die Instruktion der Eltern über die korrekte Lagerung und Mobilisation des Kindes. Das Ruhigstellen durch temporäres Fixieren mit elastischen Binden dient der Schmerzlinderung und nicht der Stellungskorrektur. Durch Verabreichung von Schmerzmitteln nach WHO-Stufenschema ist die Fraktursituation meist ambulant kontrollierbar. Hospitalisationen sind in ambulant nicht beherrschbaren Situationen oder neuen ausgeprägten Fehlstellungen indiziert. Da die Frakturheilung bei Kindern mit OI nicht verzögert abläuft, ist innerhalb von 7–10 Tagen mit Schmerzfreiheit zu rechnen. Zudem sollten die Kinder nach Massgabe der Beschwerden baldmöglichst passiv und aktiv mobilisiert werden, um einen durch die Immobilisation bedingten Knochenabbau zu minimieren. Ausserdem sollen die Kinder das Vertrauen in die eigene Belastungsfähigkeit möglichst rasch wieder finden und bald in das gewohnte Schul- und Spielumfeld zurückkehren können. Die Gipsruhigstellung sollte nach Möglichkeit vermieden werden, um die Knochenqualität nicht zusätzlich zu verringern [21].

Eine operative intramedulläre Schienung wird erst durchgeführt, wenn der Knochen genügend gross ist. Entscheidend ist dabei ein genügender Durchmesser des Markkanals. Die Indikation ergibt sich aus der Deformität mit starker Zugbelastung auf der Aussenseite der Deformität, die Frakturen begünstigt. Diese Kräfte führen auch ohne evidente Frakturen zu Schmerzzuständen durch Mikrofrakturen. Die neuronale Reifung, die Notwendigkeit axialer Belastung zum Knochenaufbau und moderne Therapie- und Orthesenkonzepte unterstützen die zeitgerechte Vertikalisierung. Auch wenn keine Gehfähigkeit für längere Strecken erreicht werden kann, sind die Steh- und kurzstreckige Gehfähigkeit auch für vorwiegend rollstuhlpflichtige Patienten von grossem Vorteil, zum Beispiel für Transfers. Plattenosteosynthesen sind obsolet, da eine solide Fixierung nicht möglich ist und weite Teile des Knochens ungeschützt bleiben, die mit dem Längenwachstum relativ zunehmen.

Es kommen verschiedene Implantate als intramedulläre Lastträger zur Anwendung. Das Prinzip besteht bei fast allen Implantaten aus einem stabilen Teleskop-Nagel mit epiphysärer Verriegelung, der mit dem Wachstum intramedullär verlängert wird. Hiermit ist der Knochen bestmöglich geschützt und stabilisiert. Alternativ werden bei engem Markraum auch flexible intramedulläre Titannägel angewendet. Zum Einbringen des Nagels müssen wegen der Deformität häufig mehrere perkutane Korrekturosteotomien durchge-

führt werden. Postoperativ benötigen die Kinder eine Gipsruhigstellung bis zur gesicherten knöchernen Konsolidierung. Je nach Knochenausgangslänge kann mit einem mehrjährigen Intervall bis zum Wechsel auf ein längeres und dickeres Implantat gerechnet werden. Frakturen bei liegendem und nicht disloziertem Implantat können in der Regel mit Analgesie und verminderter Mobilisierung therapiert werden. Schwere Frakturen, die eine Revisionsoperation nötig machen, sind selten. Bei problemlosem Verlauf sind radiologische Verlaufskontrollen in einjährigen Abständen vorzusehen, bevorzugt im Rahmen interdisziplinärer Sprechstunden [22].

An der oberen Extremität sind durch die geringere Belastung Frakturen seltener und einfacher zu behandeln. Der Markkanal an Radius und Ulna ist sehr eng, und am Humerus besteht die Gefahr der Pseudarthrose. Im Einzelfall müssen jedoch diese Nachteile gegenüber dem möglichen Gewinn an Funktion abgewogen werden.

Bei der Umsetzung von Korrektur-Osteotomien und Stabilisierungseingriffen ist eine frühzeitige interdisziplinäre Planung an einem spezialisierten Zentrum unter enger Einbindung der Eltern und Therapeuten Voraussetzung.

### Pharmakologische Aspekte

Seit der ersten Studie von Glorieux 1998 hat sich die antiresorptive Therapie der OI mit Bisphosphonaten (BP) zur einzigen pharmakologischen Therapieoption für mittelschwere bis schwere OI entwickelt, obwohl bis heute die Evidenz aus randomisiert kontrollierten Studien spärlich ist [23].

BP sind Pyrophosphatanaloga, denen ein P-C-P-Gerüst anstelle von zwei O-P-Bindungen gemeinsam ist. Neuere BP, die ein Stickstoffatom in einer Seitenkette enthalten, wie Pamidronat, Neridronat, Risedronat oder Zolendronat, hemmen den Mevalonatstoffwechselweg; dies führt durch eine verminderte Osteoklastenaktivität und eine vermehrte Osteoklastenapoptose zu einer verminderten Knochenresorption.

Die Wirkung einer medikamentösen Therapie der OI sollte an folgenden Parametern gemessen werden:

1. Knochenmasse
2. Längenwachstum
3. Lebensqualität
4. Frakturinzidenz
5. Prävention von Deformitäten der langen Röhrenknochen
6. Progression von skoliotischen Veränderungen.

Bisher wurden neun randomisierte resp. «quasi-randomisierte» Studien veröffentlicht, die einerseits orale oder intravenöse (i.v.) BP mit Placebo oder keiner Behandlung und andererseits orale mit i.v. BP verglichen [3]. Bisher konnte nur eine Zunahme der vertebrale Knochenmasse unter BP nachgewiesen werden [24], so dass in erster Linie auf beobachtende Studien mit oder ohne historische Kontrollen zurückgegriffen wird, um die klinischen Wirkungen dieser Substanzen zu beschreiben.

Die Wirkung von BP auf die Stabilität der langen Röhrenknochen wird kontrovers diskutiert. Einerseits kommt es zu einer Zunahme der Kortikalisdicke ohne Veränderung der Trabekeldicke, dadurch werden die geometrischen Variablen der Knochenstabilität ungünstig beeinflusst [25]. Andererseits zeigten Rauch et al. eine Zunahme der Anzahl Trabekel nach Pamidronatinfusion mit verbesserter Knochenstabilität [26]. Mehrere, meist unkontrollierte Studien mit i.v. Pamidronat bei Kindern mit schwerer OI konnten zeigen, dass die Frakturhäufigkeit gesenkt wird, die Knochendichte zunimmt, die Knochenabbaumarker abnehmen und gleichzeitig ein günstiger Effekt auf Knochenschmerzen und Mobilität zu beobachten ist [23, 27, 28]. Kontrollierte Studien konnten diese Resultate bestätigen, insbesondere konnte eine Zunahme des Knochenmineralgehalts sowie eine Abnahme der Frakturrate bestätigt werden [29, 30]. Unglücklicherweise wissen wir gegenwärtig noch nicht, ob die Therapie mit BP den Deformitäten von langen Röhrenknochen vorbeugt oder die Progredienz der Skoliose verzögert.

BP sind zwar in der Regel gut verträglich, zeigen aber eine Reihe nicht ganz unbedenklicher Nebenwirkungen; hinzu kommt, dass Langzeitwirkungen auf den Knochenumbau noch ungenügend untersucht worden sind (Tab. 2 ↩) [24]. Ungefähr 85% der Kinder zeigen nach der ersten Dosis eines i.v. BP grippeartige Reaktion. Kinder unter zwölf Monaten können einen Bronchospasmus entwickeln, teilweise mit Atemnotsyndrom. Säuglinge mit vorbestehender bronchopulmonaler Erkrankung haben ein besonders hohes Risiko und sollten monitorisiert werden. Grundsätzlich kann nach jeder Infusion mit BP eine Hypokalzämie auftreten. Dieser kann aber durch physiologische Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D vorgebeugt werden (Tab. 3 ↩). Die einzigen i.v. BP, die bei Kindern eingesetzt werden,

sind Pamidronat und Neridronat. Der Vorteil von Neridronat ist die Möglichkeit, jeweils eine Infusion alle drei Monate statt der dreitägigen Infusionszyklen von Pamidronat zu verabreichen. Allerdings sind die optimale Dosierung und das optimale Dosierungsintervall von Neridronat bei Kindern unter drei Jahren nicht bekannt.

Die Kriterien für den Einsatz von BP sind nicht genau definiert. Ihr Einsatz ist aber abhängig vom Schweregrad der OI. Bei schweren Formen, wie zum Beispiel bei Kindern mit OI Typ III, die bereits in utero Frakturen erleiden, sollte die BP-Therapie rasch begonnen werden, um soweit möglich weitere Frakturen zu verhindern. Bei weniger schweren Formen (OI Typ I oder IV) sollte die BP-Therapie jenen Kindern vorbehalten werden, die gehäufte Frakturen (z.B.  $\geq 2$  Frakturen) oder eine progrediente Deformation der langen Röhrenknochen aufweisen. Daneben kann auch chronischer Knochenschmerz ohne Frakturen als Indikation für BP gelten. Dies gilt insbesondere für Jugendliche und Erwachsene, da sie häufiger an Mikrofrakturen bedingt durch schlechte Knochenmineralisation leiden. Dadurch wird die Lebensqualität deutlich gesteigert und Immobilisation vermieden.

### Osteogenesis imperfecta im Erwachsenenalter

Die klinische Manifestation der OI im Erwachsenenalter ist heterogen. So können sich Patienten mit multiplen Frakturen, Kleinwuchs und sehr tiefem Knochenmineralgehalt präsentieren, andererseits können Erwachsene mit OI weitgehend frakturfrei eine normale Körpergröße erreichen und densitometrisch eine normale bis leicht erniedrigte Knochendichte aufweisen. Wird eine OI nicht bereits im Kindesalter diagnostiziert,

**Tabelle 2**

Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie.

Kategorie	Nebenwirkung	Prävention/Therapie
<b>Akut, unmittelbar nach Infusion</b>	Hypokalzämie	Adäquate tägliche Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr Kalzium p.o. nach Infusion: 0–6 Jahre: 500 mg Kalzium, über 6 Jahre: 1000 mg Kalzium
<b>Akut, 24 bis 48 Stunden nach erster Dosis</b>	Grippeartiges Syndrom	Paracetamol 15–20 mg/kg/Dosis q6h
	Säugling erste 12 Monate: Bronchospasmus	Monitoring Salbutamol
<b>Knochen</b>	Störung des Modellings	
	Mögliche negative Wirkung auf Knochenwachstum	
	Abnahme des Remodellings	
	Möglicherweise verzögerte Frakturheilung	
<b>Andere</b>	Gewichtszunahme	
	Uveitis	
	Niereninsuffizienz nach hoher Bisphosphonatdosis	
	Schwangerschaft: Einfluss auf Fötus?	Schwangerschaftstest bei postmenarchalen Mädchen und Frauen, Kontrazeption
	Osteonekrose des Kiefers	Wahrscheinlich nicht von Bedeutung bei OI

**Tabelle 3**Empfohlene tägliche Zufuhr von Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub>.

Alter (Jahre)	Kalzium (mg/Tag)	Vitamin D <sub>3</sub> (U/Tag)
0–1	600	400
1–3	750	800
3–6	750	800
6–11	1000	800
11–16	1250	800

so kann bei Erwachsenen nach initial inapparentem Verlauf eine erhöhte Frakturinzidenz bzw. ein erniedrigter Knochenmineralgehalt nach Ausschluss anderer Ursachen einer Osteoporose zur Diagnose einer OI führen. Trotz einer nur milden Form der OI wird von adulten Patienten nicht selten erkrankungsbedingt eine funktionelle Beeinträchtigung bzw. eine eingeschränkte Lebensqualität beschrieben [31, 32].

Die Frakturinzidenz bei OI ist im präpubertären Alter hoch, nimmt nach der Adoleszenz ab und steigt bei Frauen nach der Menopause bzw. bei Männern im Alter von 50 bis 80 Jahren wieder an [33]. Typischerweise frakturieren Knochen der oberen und unteren Extremitäten [34, 35]. Die mit dem Alter ansteigende Frakturinzidenz wird bei älteren Patienten durch die OI-bedingte Störung der Kollagenstruktur und durch gleichzeitig auftretende altersbedingte Skelettveränderungen erklärt. Im Gegensatz zur Beobachtung einer häufig erhöhten Frakturinzidenz im Alter konnte eine kürzlich durchgeführte Studie mit 154 Patienten mit meist unbehandeltem OI im Erwachsenenalter keine Korrelation zwischen Alter und Anzahl Frakturen nachweisen [35].

Während bei Kindern mit OI die Knochendichtemessung mittels DXA und die Bestimmung der Knochenumbauparameter, insbesondere zur Evaluation des Behandlungseffekts unter BP, gut untersucht sind, liegen nur wenige Daten über skelettale Surrogat-Marker-Veränderungen bei Erwachsenen mit OI vor. Auch wenn die Knochendichtemessung für die Diagnose der OI nicht essentiell ist, scheint ein verminderter Mineralgehalt ein wichtiger Indikator für den Krankheitschweregrad darzustellen und kann Auskunft über die funktionelle Langzeitprognose geben.

Wie bei der Osteoporose tragen ein verminderter Mineralgehalt und, wahrscheinlich noch entscheidender, die Störung der Knochengeometrie und eine Veränderung der Knochenmikrostruktur wesentlich zum Frakturrisiko bei [36]. Die DEXA kann bei Erwachsenen mit OI durch verschiedene Faktoren wie Knochendeformitäten, Skoliose, Kleinwuchs oder vorbestehende Frakturen bzw. implantiertes Osteosynthesematerial erschwert sein. In diesen Situationen kann die Knochendichtemessung des Gesamtkörpers («Total body BMD») als wahrscheinlich beste Abschätzung der Mineralgehaltsdichte herangezogen werden.

Die Beurteilung von Knochenumbauparametern bei OI insbesondere im Erwachsenenalter ist schwierig. Studien bei Erwachsenen mit OI ohne kürzlich erlittene Fraktur konnten erhöhte Knochenresorptionsmarker (z.B. U-NTx) und erhöhte Osteoblastenfunktionsmarker

(z.B. Osteocalcin bzw. knochenspezifische alkalische Phosphatase) zeigen [37]. Im Gegensatz dazu sind Marker, die spezifisch die Synthese von Typ-I-Kollagen widerspiegeln (z.B. P1NP) erniedrigt [38, 39]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die OI durch einen gesteigerten Knochenumbau mit erhöhter Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität charakterisiert ist, dass aber die Kollagensynthese Mutations- und Genotypbedingt alteriert ist [40].

Die Datenlage bezüglich therapeutischer Effekte von BP bei Erwachsenen mit OI ist limitiert. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit intravenösem Neridronat (Patienten vorwiegend mit OI Typ I) bestätigte bei Erwachsenen einen günstigen Effekt auf die Knochenmineraldichte und auf Knochenabbauparameter [41]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit Alendronat [42] bzw. nicht randomisierte Studien mit Pamidronat und Risedronat [40, 43] konnten ebenfalls einen Zuwachs des Knochenmineralgehalts bei Erwachsenen mit OI aufzeigen. Im Gegensatz dazu konnte in keiner Studie eine signifikante Senkung der Frakturinzidenz nachgewiesen werden [3]. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass in Studien die Aussagekraft durch eine geringe Fallzahl limitiert ist. Ausserdem nimmt die Frakturinzidenz nach der Pubertät rasch ab, was die Frakturinzidenz als Mass für die Therapiewirksamkeit fragwürdig macht.

Die Indikation zu einer Therapie mit BP bei Erwachsenen mit OI ist zurückhaltend zu stellen. Prinzipiell ist eine Therapie mit BP auf Patienten mit stark erniedrigter Knochenmineraldichte bzw. Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zu beschränken. Regelmässige Nachkontrollen von Patienten mit OI sind auch im Erwachsenenalter notwendig, um präventive Massnahmen sicherzustellen. Dazu gehören eine genügende enterale Kalziumzufuhr bzw. Vitamin-D-Supplementation. Weiterhin ist es wichtig, den betroffenen Patienten als Ansprechperson für Fragen in Zusammenhang mit der OI zur Verfügung zu stehen.

**Korrespondenz:**

Dr. med. et phil. nat. Marianne Rohrbach  
 Universitäts-Kinderspital Zürich  
 Forschungszentrum für das Kind  
 Stoffwechsellabteilung, Zentrum für Bindegewebskrankheiten  
 Steinwiesstrasse 34  
 CH-8032 Zürich  
[marianne.rohrbach\[at\]kispi.uzh.ch](mailto:marianne.rohrbach[at]kispi.uzh.ch)

**Empfohlene Literatur**

- Silience DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 1978;1:1041–2.
- Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:175–89.
- Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20:52–7.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377–85.
- Paterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *NEJM*. 1984;310:1694–6.

**Literatur**

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).