

## SOP Osteogenesis imperfecta (Erwachsene]

### Genetik, Pathophysiologie und Epidemiologie:

(Meist) autosomal dominante Knochenerkrankung mit erhöhter Frakturneigung und variablem Phänotyp mit einer geschätzten Inzidenz von 1:10.000 Geburten. Ursächlich sind in 90% d. F. jeweils heterozygote loss-of-function-Varianten im *COL1A1*- oder *COL1A2*-Gen, die (proportional zum Schweregrad) mit hoher Wahrscheinlichkeit de novo auftreten, aber auch von einem betroffenen Elternteil ererbt werden kann. In bis zu 16% der Fälle liegt ein parentales Mosaik mit erhöhter Wiederholungswahrscheinlichkeit trotz nicht betroffenen Eltern vor.

Es gibt eine schwache Genotyp-Phänotyp-Korrelation; Verläufe können aber (auch innerhalb einer Familie) erheblich divergieren.

*COL1A1*- / *COL1A2*-Variante → Weniger (klinisch günstiger) &/oder aberrantes (klinisch ungünstiger = dominant-negativer Effekt) Kollagen-I-Protein → Funktionell gestörte extrazelulläre Matrix in Knochen & Bindegewebe → Frakturneigung, etc.

### Klinik:

- Gesteigerte Frakturneigung (inkl. Frakturen nach inadäquaten Traumata)
  - o Vor allem lange Röhrenknochen
  - o Rippenfrakturen möglich (aber häufiger bei nichtakzidentellen Traumata)
- Häufig: (Variabel ausgeprägter) Kleinwuchs
- Häufig: Blaue Skleren
- Häufig: Progrediente Hörminderung (postpubertär; Beginn 2.-4. Lebensdekade)
  - o Sowohl Schallleitung, als auch sensorineural
- Dentinogenesis imperfecta (grauer Zahnschmelz; Zahnfrakturen)
- Knochenfehlbildung („wormian bones“)
- Überstreckbare Gelenke / andere Bindegewebsauffälligkeiten
- Normale Intelligenz, normale Fertilität, üblicherweise normales Endolabor
  - o AP kann bei OI erniedrigt, im Rahmen von Frakturen auch erhöht sein

### Klassifikation (*COL1A1*/*COL1A2*-assoziierte OI) nach Schweregrad (nach Silience-Kriterien):

- Klassische nicht-deformierende OI mit blauen Skleren (vormals: OI Typ I)
- Perinatal letale OI (vormals: OI Typ II)
- Progressiv deformierende OI (vormals: OI Typ III)
- Variable OI mit normalen Skleren (vormals: OI Typ IV)

### Komplikationen und extraskelettale Manifestationen:

- Perinatale Mortalität
- Okkulte Frakturen (CAVE: Basiläre Impression: Lhermitte-Zeichen → Bildgebung)
  - o Lhermitte-Zeichen = Fingerkribbeln bei Kopfflexion
- Skelettdeformitäten (Skoliose)
- Progrediente Lungenfunktionseinschränkung (Lungenkomplikationen = führende Todesursache)
  - o Primär (fraglich durch Kollagenopathie?)
  - o Sekundär (durch Skoliose und Thoraxdeformität)

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: OI adult	30.10.2023	Munteanu	04.11.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 1 von 3	

## Standard Operating Procedure (SOP)

- Kardiovaskuläre Komplikationen:
  - o Dissektion, Aortenwurzeldilatation, Herzklappeninsuffizienz (li > re)
- Blutungsneigung (zB Subdurales / epidurales Hämatom, OP-Blutungskomplikationen)
  - o Durch Blutgefäßvulnerabilität
  - o Durch Thrombozytenfunktionsstörung

### Diagnostik:

- Genetik (sofern Ü-Schein „Humangenetik“ vorhanden: ZB NGS-„OI-Panel“).
  - o Falls kein Ü-Schein: Vorstellung Humangenetik bahnen.
  - o *COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, CRTAP, P3H1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, PLOD2, BMP1, SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, MBTPS2, etc.*
- Labor: (Ionisiertes) Kalzium, Phosphat, Albumin, AP, 25OHD, LH, FSH, Testo, Östradiol. Calcium/Krea im Urin, Zusätzlich: 1,25-OH<sub>2</sub>-Vit. D, PTH, Beta-Crosslaps, ggfs. TSH, fT4.
- Anamnese: Frakturhäufigkeit und -lokalisationen? Auslösendes Trauma? Schmerzen oder Lähmungserscheinungen? Funktionen (Gehen, Sitzen, Greifen, etc.)? Hinweise auf Hörstörung? Schwangerschaft? → Noch höhere Frakturneigung
- Bildgebung:
  - o Knochendichtemessung
  - o Bedarfsgerecht je nach Beschwerden / Frakturverdacht
- Vorstellung Orthopädie 1x jährlich
  - o Hilfsmittel
  - o Ggfs. Korrektur je nach Deformität
- Vorstellung (auf Dentinogenesis spezialisierter) Zahnarzt halbjährlich
- Vorstellung HNO jährlich inkl. Hörtestung
- Vorstellung Hausarzt → Kardiovaskuläre Co-Risiken?

### Therapie (Erwachsene mit OI); individuelles Konzept je nach Schweregrad:

- Frakturtherapie
  - o Schnelle Behandlung mit kurzer Immobilisierung + frühe Physiotherapie
  - o OI stellt keine Kontraindikation für Knochen-OP dar
- Bisphosphonate (= antiresorptiv / Hemmung der Osteoklastenaktivität)
  - o Bessere Architektur des Knochens / Knochendichte / Lebensqualität
  - o Effekt auf Frakturen nicht quantifiziert (keine adäquaten Studien)
  - o → Komplikationen (selten): Kieferosteonekrosen / atypische Femurfraktur
- Teriparatide (= osteoanabol. Rekombinantes PTH-Fragment)
  - o Bei OI Typ I (a.e. nicht bei Typ III/IV). Effekt auf Frakturen nicht belegt
  - o CAVE: Osteosarkomrisiko ↑ (insbes. wachsender Knochen)
- Denosumab (= antiresorptiv: RANKL [Osteoklasten-aktivierend] ↓)
  - o Verbessert Knochendichte + reduziert Frakturrisiko bei Osteoporose
  - o Ähnliche Effekte wahrscheinlich auch in erw. OI-Patienten (wenig Studien)
  - o CAVE: Absetzen → Exzessive Osteoklastenaktivierung / bone loss!
    - Obligator Einsatz von Bisphosphonaten zur Beendigung Denosumab!
- Romosozumab (= antiresorptiv & osteoanabol: Sclerostin [Osteoblasten-inhib.] ↓)
  - o 1 Casereport (OI): Deutliche Steigerung der Knochendichte

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: OI adult	30.10.2023	Munteanu	04.11.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 2 von 3	

**Standard Operating Procedure (SOP)**

- Setrusumab (= antiresorptiv & osteoanabol: Sclerostin [Osteoblasten-inhib.] ↓)
  - o Phase 2b-Studie (OI, n=90): Steigerung der Knochendichte
- Fresolimumab (Anti-TGF-β; antagonisiert den bei OI bekannten TGF-β-Exzess)
  - o Verbesserung der pulmonalen Alveolarstruktur
  - o Kleine Phase 2-Studie: Bessere Knochendichte (OI IV, nicht: OI III / VIII).
- Vermeidung sekundärer ungünstiger Effekte auf Knochen!
  - o Hypogonadismus behandeln
  - o Vitamin D-Mangel behandeln
  - o Substratmangel (Kalzium / Phosphat) beheben
  - o Inaktivität vermeiden

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: OI adult	30.10.2023	Munteanu	04.11.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 3 von 3	