Osteoporose im Kindes- und Jugendalter

Osteoporose im Kindes- und Jugendalter

Der Skelettsystem ist ein komplexes Organsystem, das im Laufe des Lebens unterschiedlichen Ansprüchen gerecht werden muss. In der kindlichen Entwicklung erfährt der knöcherne Anteil gerade während des pubertären Wachstumsschubs eine deutliche Zunahme des Mineralgehalts, die bis zum jungen Erwachsenenalter zu einem Höhepunkt der Knochendichte und Frakturresistenz führt. Eine pathologische Strukturveränderung in dieser vulnerablen Phase kann unabhängig von der Ursache zu langfristigen Beeinträchtigungen der Lebensqualität und Selbstständigkeit bis hin zu bleibenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten führen.

Die Definition der pädiatrischen Osteoporose unterscheidet sich grundlegend von den Kriterien für Erwachsene und wurde durch die International Society for Clinical Densitometry (ICSD) [1] wie folgt definiert:

- Nicht traumatische Wirbelkörperkompressionsfraktur ODER
- Knochendichte¹ Z-Score ≤ -2 SDS UND relevante Frakturanamnese^{2,3}

- Eine normale Knochendichte schließt das Vorliegen einer kindlichen Osteoporose NICHT aus

Wie aus der Definition hervorgeht, liegt bei Kindern und Jugendlichen ein diagnostischer Schwerpunkt auf der Erfassung der klinischen Symptomatik im Sinne der Frakturrisiko und basiert wie auch bei Erwachsenen nicht alleine auf Befunden der Knochendichtemessung. Einen wichtigen Kritikpunkt der aktuell gültigen Definition stellt die Notwendigkeit der rezidivierenden Frakturierung dar, die gerade bei Kindern und Jugendlichen mit hohem Risiko für Osteoporose oftmals zu einer Verzögerung der Diagnosestellung und damit auch zu verzögerter Einleitung von therapeutischen Maßnahmen führt. Des Weiteren werden in der derzeitigen Definition bei gesunden Kindern und Jugendlichen häufige Frakturen wie Unterarmfrakturen nicht ausreichend von bei Gesunden seltenen Frakturen wie Femurfrakturen abgegrenzt. Entsprechend wurde rezent eine diagnostische Anleitung zur Abklärung der pädiatrischen Osteoporose propagiert, welche neben der Knochendichte auch Frakturcharakter und klinischen Kontext einbezieht (■ Abb. 1; [4]).

Im Kindes- und Jugendalter werden die osteoporotischen Veränderungen in zwei große Gruppen unterteilt, die sich in Ätiologie und Therapie unterscheiden:

Primäre Osteoporose

Die primäre Osteoporose wird durch seltene Erkrankungen definiert, die aufgrund von genetischen Veränderungen

zu einer Strukturschwäche des Knochens und damit zu einer erhöhten Knochenbruchneigung führen. Die häufigsten Formen der primären Osteoporose werden als Osteogenesis imperfecta bezeichnet, die zu zirka 80 % durch Veränderungen in den Genen *Col1A1* und *Col1A2*, also für das Hauptkollagen des Knochens kodierende Gen, verursacht werden. Abhängig von der genetischen Veränderung kann der Verlauf von perinatal letaler Symptomatik bis zu weitgehend asymptomatischen Patienten variieren. Entsprechend werden vier Subgruppen der Osteogenesis imperfecta nach Sillence eingeteilt [5]. Obwohl die ursprüngliche Einteilung in der Klinik noch weit verbreitet ist, können die genetische Diversität und neue Einblicke in Pathomechanismen nur partiell abgebildet werden [6]. Neben weiteren Ansätzen der Klassifikation wurde 2014 die aktualisierte Version der Sillence-Klassifikation veröffentlicht, die ein Kontinuum zur verbreiteten Typisierung sowie einen Überblick über genetische Ursache und klinischen Verlauf der einzelnen Formen darstellt (■ Tab. 1).

Die häufigsten Typen der Osteogenesis imperfecta stellen Typ I mit moderater Knochenbruchneigung ohne progressiv-deformierenden Verlauf sowie der Typ 3 mit kongenitalen Frakturen und Deformitäten dar. Als typische Begleitsymptome werden bei beiden Typen blau-gräulich imponierende Skleren beobachtet, die durch veränderte Lichtbrechung durch die gestörte Kollagenstruktur entstehen.

Weitere Symptome sind Schmelzdefekte (Dentinogenesis imperfecta),

¹ DXA-Messung der Lendenwirbelsäule sowie des gesamten Körpers ohne Einbeziehung des Schädels (total body less head, TBLH).

² Standardabweichung zu Alters-, Körperlängen und geschlechtskorrigiertem Normkollektiv (height-adjusted Z-score) [2, 3].

³ Fraktur ≥ 2 langer Röhrenknochen bis zum 10. Lebensjahr oder Fraktur ≥ 3 langer Röhrenknochen bis zum 19. Lebensjahr.

Abb. 1 ▲ Vorschlag zur Diagnostik der Osteoporose bei Kindern, modifiziert nach Ward et al. [4] PTH Parathormon, ALP alkalische Phosphatase, BWS Brustwirbelsäule, LWS Lendenwirbelsäule, DXA double energy X-ray absorptiometry, TBLH total body less head, BMD bone mineral density

Schlaffheit von Bändern und Gelenken, leichte Hämatombildung, Hörminde- rungen sowie seltene Symptome wie Ba- silarinvagination und kardia- le Anomali- en. Gerade bei schweren Verlaufsformen ist die interdisziplinäre Versorgung der Patienten durch spezialisierte Einrich- tungen für pädiatrische Orthopädie und Osteologie essenziell, um ein koordinier- tes Vorgehen der pharmakologischen Therapien sowie korrigierenden und

stabilisierenden chirurgischen Eingrif- fen zu ermöglichen. Ziel ist das Erreichen einer möglichst gering eingeschränkter Mobilität sowie selbstständiger Alltags- und Berufsfähigkeit, was für die meis- ten Patienten erreicht werden kann. Für Patienten mit milder Verlaufsform wird ein möglichst normales Alltagsleben mit hoher Partizipation und Aktivi- tät angestrebt, wobei sportliche Ein- schränkungen durch Verwendung von

Schutzbekleidung (Schienbeinschoner, Rückenprotektoren) und Koordinati- onstrainings oft weitgehend vermieden werden können. Im Umgang mit Kin- dern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta stellt für betreuende Ein- richtungen wie Kindergärten, Schulen und Betreuer die Selbsteinschätzung und Schmerzwahrnehmung der Patien- ten eine wichtige Information dar, die ernst genommen und nicht übergan-

gen werden soll. Eine multidisziplinäre medizinische Versorgung durch ein spezialisiertes Team aus Pädiatrie, Kinderorthopädie, funktioneller Therapie sowie Skelettradiologie stellt die Basis der Versorgung und Koordination der Betreuung der Patienten dar.

Sekundäre Osteoporose

Lange wurde die Osteoporose hauptsächlich als eine Erkrankung des späten Erwachsenenalters betrachtet, der im Kindes- und Jugendalter kaum Bedeutung zukommt. Erst seit relativ kurzer Zeit wird den pädiatrischen Formen der erworbenen Osteoporose größere wissenschaftliche Aufmerksamkeit geschenkt. Durch die Vulnerabilität während der Skelettreifung können pathologische Auswirkungen auf den Skelettapparat mit irreversiblen, langfristigen Folgen und entsprechenden Konsequenzen für die Lebensqualität einhergehen. Die Awareness der betreuenden Disziplinen und damit eine frühzeitige Diagnostik und Therapie sind daher von großer Bedeutung. Ein rezent Konsensus der Spanischen Gesellschaft für Pädiatrische Rheumatologie gibt einen guten Überblick über häufige Ursachen und diagnostische Ansätze für osteoporotische Veränderungen bei Kindern- und Jugendlichen, eine modifizierte Übersicht findet sich in [Tab. 2](#) [8]. Beispielhaft werden in den folgenden Absätzen häufige Ätiologien der sekundären pädiatrischen Osteoporose beschrieben.

Glukokortikod-induzierte Osteoporose

Die langfristige Behandlung mit Glukokortikoiden stellt eine der häufigsten Risikofaktoren für die pädiatrische Osteoporose dar und kann in Kombination mit der bestehenden Grunderkrankung zu einem ausgeprägten Phänotyp führen. Trotz des zunehmenden Einsatzes der Biologicals stellen Glukokortikoide noch immer eine essenzielle Behandlungsoption bei einer Vielzahl an inflammatorischen Erkrankungen dar. Glukokortikoide führen direkt durch eine Veränderung des Verhältnisses von

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13:163–171 <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00120-x>
© Der/die Autor(en) 2020

A. Raimann · G. Haeusler

Osteoporose im Kindes- und Jugendalter

Zusammenfassung

Osteoporose ist eine Erkrankung des Skelettapparats, die durch eine Beeinträchtigung der Knochenmikroarchitektur zu einer erhöhten Knochenbruchrate führt. Während Osteoporose im höheren Erwachsenenalter eine häufige Diagnose darstellt, wird der Osteoporose des Kindes- und Jugendalters erst seit relativ kurzer Zeit zunehmend Bedeutung zugesprochen. Generell werden zwei unterschiedliche Formen der Erkrankung unterschieden: Die primäre Osteoporose wird verursacht durch genetische Veränderungen in skelettrelevanten Genen, die häufigste Erkrankungsgruppe stellt die Osteogenesis imperfecta mit ursächlichen Mutationen im Kollagen-1-Gen dar. Internistische Maßnahmen umfassen neben funktionell-therapeutischen Maßnahmen auch pharmakologische Therapien mit Bisphosphonaten. Die sekundäre Osteoporose als Symptom chronischer Grunderkrankungen oder pharmakologischer Interventionen weist eine

deutlich höhere Prävalenz als die primären Formen der Osteoporose auf. Abhängig von Pathomechanismus und Verlauf der Grunderkrankung kommt es zu osteoporotischen Symptomen unterschiedlichster Ausprägung. Die Therapiekonzepte müssen der individuellen Symptomatik angepasst werden, die Datenlage zum Einsatz von Bisphosphonaten ist deutlich geringer als bei der Osteogenesis imperfecta. Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über Diagnostik und Therapie der sehr unterschiedlichen Formen der pädiatrischen Osteoporose sowie einen Einblick in die rezenten Entwicklungen für den primär und Sekundärversorgungsbereich zu geben.

Schlüsselwörter

Pädiatrische Osteoporose · Osteogenesis imperfecta · Sekundäre Osteoporose · Bisphosphonat · Knochendichte

Pediatric osteoporosis

Abstract

Osteoporosis is defined as pathologic condition of the skeleton with impaired bone microarchitecture and increased bone fragility. In contrast to the well-established standards of care for adult-onset types of osteoporosis, such as postmenopausal osteoporosis, specific guidelines on diagnostics and treatments in pediatric populations have emerged just in recent years. Two major types of pediatric osteoporosis can be distinguished: Primary osteoporosis is caused by mutations in structural or regulatory genes of the skeleton, such as collagen 1A1/2. The resulting qualitative or quantitative deficits in bone structure lead to a broad spectrum of bone frailty and soft tissue affection as observed in the different types of osteogenesis imperfecta. Specialized pediatric care involves multidisciplinary management including functional therapy and pharmacologic treatment with bisphosphonates. Secondary osteoporosis as a symptom of nonprimary

bone-related conditions represents a much more prevalent condition as compared to primary osteoporosis. Due to the diverse etiologies and underlying pathomechanisms, clinical features vary from case to case and data on specific therapeutic measures is sparse. Patient management has to be tailored to the individual need of the patient and can include bisphosphonate treatment and induction of puberty besides optimization of the underlying condition and functional therapeutic measures. This review aims to provide an overview on diagnostics and current therapeutic options for pediatric osteoporosis and to give insights into recent developments with relevance for primary and secondary care.

Keywords

Pediatric osteoporosis · Osteogenesis imperfecta · Secondary osteoporosis · Bisphosphonate · Bone mineral density

Tab. 1 Übersicht der klinischen und genetischen Typen der Osteogenesis imperfecta, modifiziert nach van Dijk und Sillence [7]

	Typ	Gen	OMIM	Vererbung
Nicht-deformierender Verlauf, bläuliche Skleren	1	COL1A1	#166200	AD
		COL1A2	#166200	AD
Variabler Verlauf, unauffällige Skleren	4	COL1A1	#166220	AD
		COL1A2	#166220	AD
		WNT1	#615220	AD
		CRTAP	#610682	AR
		PPIB	#259440	AR
		SP7	#613849	AR
		PLS3	#300910	XL
Verlauf mit hypertrophem Kallus	5	IFITM5	#610967	AD
Progressiv deformierender Verlauf	3	COL1A1	#259420	AD
		COL1A2	#259420	AD
		BMP1	#614856	AR
		CRTAP	#610682	AR
		FKBP10	#610968	AR
		LEPRE1	#610915	AR
		PLOD2	#609220	AR
		PPIB	#259440	AR
		SERPINF1	#613982	AR
		SERPINH1	#613848	AR
		TMEM38B	#615066	AR
		WNT1	#615220	AR
		CREB3L1	–	AR
Perinatal letaler Verlauf	2	COL1A1	#166220	AD
		COL1A2	#166220	AD
		CRTAP	#610682	AR
		LEPRE1	#610915	AR
		PPIB	#259440	AR

Osteoprotegerin zu Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa-B Ligand (RANKL) zu einer starken Stimulation der knochenabbauenden Osteoklastenaktivität. Zusätzlich zu spezifischen Risikofaktoren der Grundkrankheiten (wie Zytokinproduktion bei rheumatischen Erkrankungen oder Malnutrition bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen) wird so die Entwicklung osteoporotischer Symptome potenziert.

Da der Verlauf der Grunderkrankung ausschlaggebend für die Gesamtexposition mit knochenbeeinträchtigenden Substanzen ist, beeinflusst die Inklusionskriterien gerade bei glukokortikoid-induzierter Osteoporose das Outcome klinischer Studien. In spezifischen Patientengruppen wie bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) oder dem systemi-

schen Lupus erythematoses (SLE) wurde eine hohe Rate an Wirbelkörperfrakturen von 6–28 % beschrieben, wobei die Zusammensetzung der Kollektive eine Vergleichbarkeit der Studien erschwert [9]. Rezente Daten einer randomisierten Studie zu oraler Bisphosphonattherapie bei Patienten mit JIA konnten einen deutlichen Zugewinn an Knochendichte feststellen, eine Reduktion der Frakturrate konnte jedoch bei einer Fallzahl von 217 Patienten nicht bewiesen werden [10].

Neuromuskuläre Erkrankungen/ Muskeldystrophien

Bei Muskeldystrophien wie der Muskeldystrophie Duchenne (DMD) kommt es sowohl zu einer Inaktivitätsosteopo-

Tab. 2 Übersicht über unterschiedliche Erkrankungsgruppen und Ursachen der pädiatrischen Osteoporose, modifiziert nach [8]

Ätiologiegruppe	Beispielhafte Erkrankungen/Ursachen
Autoimmun	Systemisch-inflammatorische Erkrankungen inkl.: Systemischer Lupus erythematoses Juvenile Idiopathische Arthritis
Endokrinologisch	Hypogonadismus Hyperthyreose Hyperprolaktinämie Hyperparathyreoidismus Hyperkortizismus Diabetes mellitus Wachstumshormonmangel
Gastrointestinal	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen Chronische Lebererkrankungen Malnutrition inkl. Fehlernährung Resorptionsstörungen, Kurzdarmsyndrom Zöliakie
Hämatologisch	Leukämien Hämoglobinopathien
Iatrogen	Bestrahlung Systemische Glukokortikoidbehandlung Langzeit-Heparinbehandlung Organtransplantation Vitamin-K Antagonisten
Metabolisch (angeborene Erkrankungen)	Speichererkrankungen Galaktosämie
Neuromuskulär	Muskeldystrophie Duchenne Spinale Muskelatrophien Myopathien Zerebralparese Rett-Syndrom Langzeitimmobilisation
Psychiatrisch	Anorexia nervosa
Traumatologisch	Großflächige Verbrennungen Rückenmarksverletzungen

Tab. 3 Maßnahmen zur Prävention von osteoporotischen Veränderungen bei Risikopatienten

Optimierung Grunderkrankung (Reduktion/Therapieumstellung Kortikosteroide)
Optimierung 25-OH-Vitamin-D-Spiegel/Kalzium-Zufuhr
Optimierung Ernährungszustand
Funktionelle Therapie/Physikalische Medizin
Evaluation Pubertätseinleitung falls adäquat

rose als auch durch die inflammatorische Komponente zu einer Beeinträchtigung des Knochens. Zusätzlich stellt die langfristige Behandlung mit Glukokortikoiden eine gängige und lebenszeitverlängernde Maßnahme dar, die jedoch mit einer Wirbelfrakturnrate von 30–50 % einhergeht. Studiendaten legen eine verlängerte Überlebensdauer von Patienten mit DMD unter Bisphosphonattherapie nahe, was unter anderem der Verzögerung des Auftretens mobilisationseinschränkender Frakturen zugeschrieben wird [11]. In den aktuellen Konsensus-Guidelines wird eine Bisphosphonattherapie bei Wirbelkörperfraktur/en oder Fraktur der langen Röhrenknochen nach inadäquatem Trauma empfohlen, wobei seit 2018 ein Screening nach asymptomatischen vertebrealen Kompressionsfrakturen verankert ist [12].

Leukämische Erkrankungen

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste onkologische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters. Kanadische Daten zeigen eine hohe Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen bei Diagnose von 16 % und einer 6-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 36 % [13]. Im Gegensatz zu anderen Formen der sekundären Osteoporose weisen Patienten mit erfolgreicher Behandlung der ALL häufig ein hohes skelettales Regenerationspotenzial auf. Eine Wiederaufrichtung komprimierter Wirbelkörper wurde sowohl spontan als auch unter Bisphosphonattherapie beschrieben [13, 14].

Immobilisation

Der Skelettapparat unterliegt einer ständigen Anpassung an mechanische Ein-

flüsse und Belastungen durch Muskulatur und Scherkräfte. Dieses sogenannte Mechanosensing wird hauptsächlich durch netzwerkartig verbundene Osteozyten, die numerisch häufigsten Knochenzellen, gewährleistet und stellt eine grundlegende Voraussetzung für die koordinierte Tätigkeit der knochenbauenden Osteoblasten dar. Entsprechend führt eine Verminderung dieser mechanischen Einflüsse zu einer Umstellung des Knochenmetabolismus und zu einem Abbau an Knochensubstanz. Zu den häufigsten Diagnosen der Immobilisation im Kindes- und Jugendalter zählen die infantile Zerebralparese sowie Rückenmarksverletzungen. Häufig kommen zur mechanischen Komponente zusätzliche Risikofaktoren wie Malnutrition, geringe Sonnenexposition, niedrige Vitamin-D-Spiegel und niedrige Kalziumzufuhr sowie eine Komedikation mit klassischen Antiepileptika hinzu. Patienten mit infantiler Zerebralparese weisen bereits mit dem 9. Lebensjahr zu beinahe 100 % verminderte Knochendichtewerte und Frakturprävalenzen um 26 % auf [15]. Häufige Lokalisationen von Frakturen ohne oder nach minimalen Traumen stellen der distale Femur sowie die proximale Tibia dar. Die Überlappung der Immobilisation mit weiteren spezifischen Risikofaktoren der entsprechenden Grunderkrankung, wie bei Muskeldystrophien oder schweren Verlaufsformen der Osteogenesis imperfecta, trägt zusätzlich zur Komplexität und Notwendigkeit einer individualisierten Therapie bei. Therapiekonzepte wie Ganzkörpervibrationstherapien können zur Verbesserungen der muskulären Funktion führen [16]. Ähnlich wie bei anderen Formen der sekundären Osteoporose konnten Therapieversuche mit Bisphosphonaten die Knochendichte steigern, eindeutige Daten zur Senkung der Frakturinzidenz liegen jedoch nicht vor.

Eine Sonderform der sekundären Osteoporose stellt die vermehrte Knochenresorption mit schweren Verbrennungsverletzungen dar: Durch die massive Freisetzung von Zytokinen und endogenen Glukokortikoiden kommt es zusammen mit der Immobilisation zu oftmals massivem Muskel- und Knochenschwund, der

in bis zu 15 % der betroffenen Kinder zu einer Fraktur führt [17]. Bisphosphonate konnten in einer plazebokontrollierten, randomisierten Studie den Verlust an Mineralsubstanz effizient verhindern [18], rezente In-vitro-Daten unterstützen zusätzlich die Hypothesen von positiven Effekten der Bisphosphonate auf den Muskelkatabolismus bei Patienten mit Verbrennungen [19].

Prävention

Bei Kindern und Jugendlichen mit Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose ist die Prävention von herausragender Bedeutung. Die adäquate Zufuhr von Kalzium und Vitamin D ist neben einer adäquaten Kalorien- und Eiweißzufuhr und Normalisierung des BMI oft der erste Schritt zur Minimierung der Risikofaktoren. Neben der Optimierung eventueller Grunderkrankungen stellen glukokortikoidsparende Therapieansätze häufig wichtige Schritte in der Vermeidung osteoporotischer Veränderungen dar. Bei verzögerter Pubertätsentwicklung als häufiges Symptom chronisch kranker Kinder sollte eine Pubertätseinleitung im adäquaten Alter erwogen werden, um eine physiologische Knochenreife und Steigerung des Mineralgehalts zu ermöglichen. Körperliche Aktivität, funktionelle Therapien und gegebenenfalls Schmerztherapien sind unerlässlich für die Vermeidung von Immobilisation (■ Tab. 3).

Funktionelle Therapiekonzepte

Die Verbesserung der Mobilität und der Erhalt der Selbstständigkeit sind wichtige Therapieziele, die durch Stärkung des muskuloskelettalen Apparates angestrebt werden. Sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Osteoporose besteht häufig eine Muskelhypotonie, nach Frakturen oder Operationen kann das Erlernen eines neuen Bewegungsablaufs essenziell für den Erhalt der Funktion sein. Zusätzlich müssen oft Angst vor Bewegung und gelernte Inaktivität durch gezieltes und stützendes Training überwunden werden. Gerade bei Patienten mit stattgehabten Frakturen, Operationen oder Knochenschmerzen stellt die

funktionelle Therapie durch ein erfahrenes Team einen integralen Bestandteil der Betreuung der Patienten dar.

Gezielte Rehabilitationskonzepte, basierend auf Ganzkörpervibrationstraining und verschiedenen Zyklen an funktionell-therapeutischen Interventionen, konnten bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sowohl Motilität als auch Knochendichte steigern [20]. Die Etablierung von spezifischen Rehabilitationsprogrammen bedarf jedoch eines hohen Maßes an interdisziplinärer Zusammenarbeit, Ressourcenallokation und wissenschaftlicher Begleitung, um ein möglichst optimiertes Outcome für die Patienten erzielen zu können.

Medikamentöse Therapieoptionen

Bisphosphonate

Bisphosphonate sind Derivate des Pyrophosphats mit hoher Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens. Durch eine Inhibition des Mevalonat-Signalwegs wird die Ostoklastogenese inhibiert, womit eine Reduktion der Absorption und des Knochenumbaus bewirkt wird. Sowohl parenterale als auch enterale Formulierungen stehen zur Verfügung, wobei die orale Gabe durch das Risiko einer Ösophagitis durch inkorrekte Einnahme bei jüngeren Patienten eingeschränkt ist. Die gebräuchlichsten i.v. Präparate im DACH-Raum sind Zoledronat, Nedronat und Pamidronat, bei den oralen Präparaten finden vor allem Risedronat und Alendronat Anwendung. Durch die Veröffentlichung eines Konsensus der *Australasian Paediatric Endocrine Group* zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Kindern und Jugendlichen liegt seit 2018 eine strukturierte Übersichtsarbeit für die klinische Anwendung bei primärer und sekundärer Osteoporose vor [21].

Bisphosphonate bei Osteogenesis imperfecta

Die breiteste Erfahrung betreffend den Einsatz von Bisphosphonaten in der pädiatrischen Osteoporose liegt bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta vor, bei denen die Substanzgruppe bereits seit mehreren Jahrzehnten eingesetzt wur-

de. Mit Veröffentlichung eines Cochrane-Reviews wurde über Verbesserungen der Knochendichte berichtet, eine generelle Aussage zu Frakturnrate, Schmerz oder Wachstum konnte jedoch aufgrund insuffizienter Datenlage nicht gegeben werden [22]. Eventuelle Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit auf vertebrale Veränderungen machen die intravenöse Gabe zur bevorzugten Therapieoption bei entsprechender Symptomatik. Die Indikation einer Therapie wird meist durch eine Frakturnrate von zwei langen Röhrenknochen pro Jahr, eine singuläre Wirbelkörperfraktur oder chronische Knochenschmerzen gestellt.

Bisphosphonate bei sekundärer Osteoporose

Der Einsatz von Bisphosphonaten in der sekundären Osteoporose sollte immer nur unter der Voraussetzung der Optimierung der Risikofaktoren, wie zuvor angegeben, erfolgen. Insbesondere ein Vitamin-D-Mangel muss vor Therapieeinleitung ausgeglichen sein, da sonst eine schwere Hypokalzämie möglich ist. Die Datenlage zur medikamentösen Therapie von Kindern und Jugendlichen mit sekundärer Osteoporose ist meist relativ gering, da randomisierte plazebokontrollierte Studien in diesen Kohorten kaum durchgeführt werden. Relevanter Faktor ist die Charakteristik der zugrunde liegenden Ursache: Während bei Kindern und Jugendlichen mit leukämischen Erkrankungen ein eher temporärer Verlauf mit hoher endogener Regenerationswahrscheinlichkeit besteht, liegt bei Erkrankungen wie Muskeldystrophien meist ein progressiv sich verschlechternder Verlauf vor. Entsprechend gilt es, eine Therapie denjenigen Patienten anbieten zu können, die in der Risiko-Nutzen-Abwägung am meisten von der Therapie profitieren.

Nebenwirkungen

Die häufigste therapieassoziierte Nebenwirkung – vor allem bei Erstverabreichung einer Bisphosphonattherapie – ist eine Akutphasenreaktion mit Fieber, Knochenschmerzen und Übelkeit, die bei bis zu 80 % der Patienten auftritt. Durch das meist gute Ansprechen auf Antiphlogistika kann dieses meist 1–2 Tage

nach Verabreichung auftretende Symptom mit den Familien vorbesprochen und gut gehandhabt werden. Eine Dosisreduktion bei der Erstgabe ist in den meisten Therapieschemata empfohlen. Durch die Hemmung der Osteoklastentätigkeit kann es zu einem therapieassoziierten Abfall des Serumkalziums kommen. Entsprechend ist auf einen suffizienten 25-OH-Vitamin-D-Status bei Therapiebeginn sowie eine adäquate Kalzium- und Phosphatzufuhr zu achten. Die Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose des Kieferknochens als typische Komplikation bei Erwachsenen wurde bislang im Kindes- und Jugendalter nicht beobachtet. Ein Sicherheitsintervall zu invasiven kieferchirurgischen Eingriffen von 6–12 Monaten wird dennoch empfohlen. Die Ösophagitis repräsentiert eine seltene, aber bedrohliche Komplikation der oralen Bisphosphonate, bei deren Einnahme auf eine möglichst schnelle Passage durch den Ösophagus geachtet werden muss. Zusammen mit der unklaren Datenlage bez. der Wirkung auf Wirbelkörperfrakturen ist die Indikation für die orale Verabreichung damit im pädiatrischen Bereich stark eingeschränkt. Aufgrund von eventuellen Effekten auf die Frakturheilung wird generell die Entwicklung einer Kallusformation vor Verabreichung empfohlen. Die Datenlage zu verzögerter Heilung nach Osteotomien ist nicht eindeutig, gegebenenfalls ist eine Adaptation der Verabreichung zur Vermeidung von Effekten auf den Heilungsverlauf indiziert. Kontraindikationen stellen Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, floride Rachitis sowie Hypophosphatasie (inhibierende *ALPL*-Mutationen mit verminderter Aktivität der alkalischen Phosphatase) dar.

Perspektiven der medikamentösen Therapie

Der Einsatz spezifischer antiosteoporotischer Biologika ist durch die Zulassung des monoklonalen RANKL-Antikörpers Denosumab im Erwachsenenbereich bereits seit Jahren etabliert, im pädiatrischen Bereich jedoch erst in Fallserien erprobt. Starke Schwankungen des Serumkalziumspiegels, Rebound-Hyperkalzämie nach Therapiebeendi-

gung sowie die Beobachtung eines Wirkungsverlustes bei Dauerbehandlung lassen eine Anwendung außerhalb von Studienprotokollen derzeit nur in Einzelfällen zu. Für 2023 werden Daten einer multizentrischen Studie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis imperfecta erwartet [23].

Im Gegensatz zum antiresorptiven Charakter von Bisphosphonaten und Denosumab stellen osteoanabole Therapeutika wie Parathormon(PTH)-Analoga potenziell deutlich wirksamere Substanzen zur Behandlung der Osteoporose dar. Aufgrund einer im Tierversuch erhöhten Malignitätsrate steht diese Substanzgruppe im pädiatrischen Bereich jedoch nicht zur Verfügung. Mit der Entwicklung und kürzlichen Zulassung eines monoklonalen Sklerostin-Antikörpers (Romosozumab) für postmenopausale Frauen liegt nun die Aussicht auf eine osteoanabole Therapieoption im pädiatrischen Bereich vor. Daten zum Einsatz bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta werden jedoch erst in den nächsten Jahren erwartet.

Conclusio

Die Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Kindern und Jugendlichen stellt eine klinische Herausforderung dar – klinische Algorithmen und verbesserte spezifische Diagnostik helfen im klinischen Alltag, seltene genetische Formen zu diagnostizieren und von sporadischen Frakturen bei gesunden Kindern abzugrenzen. Screening-Untersuchungen mittels Knochendichtemessungen sind nicht indiziert. Bei der stetig wachsenden Gruppe an Kindern und Jugendlichen mit chronischer Grunderkrankung ist eine wachsende Awareness hinsichtlich der Entwicklung osteoporotischer Veränderungen essenziell. Trotz verbesserungswürdiger Datenlage stehen mittlerweile sowohl für die primäre als auch für die sekundäre Osteoporose bei pädiatrischen Patienten Therapieoptionen mit reichen Erfahrungswerten zur Verfügung, die gegebenenfalls individuell an die entsprechenden Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Die Betreuung durch multidisziplinäre Teams,

die neben pädiatrisch-internistischer auch kinderorthopädische Expertise aufweisen, stellt gerade bei komplexem Krankheitsverlauf einen wichtigen Punkt in der Patientenversorgung dar. Die Fülle an Daten der letzten Jahre und die Vielzahl an laufenden Studien lassen auf eine weitere Verbesserung der Therapien für diese vulnerable Patientenkohorte hoffen, um die Lebensqualität, Mobilität und Selbstständigkeit von Kindern und Jugendlichen mit Osteoporose gezielter steigern zu können.

Links

- Zentrum für Seltene Knochenerkrankungen, Störungen der Mineralisation und seltene Wachstumsstörungen – Vienna Bone and Growth Center www.knochenzentrum.at
- Patientenorganisation Osteogenesis imperfecta Austria – OIA www.glasknochen.at

Fazit für die Praxis

Osteoporose im Kindes- und Jugendalter umfasst sowohl seltene genetische Erkrankungen als auch Knochenveränderungen bei chronischen Erkrankungen. Die frühzeitige Einleitung von diagnostischen Maßnahmen bei Symptomen wie Rückenschmerzen, häufigen Frakturen oder typischen Stigmata für Osteogenesis imperfecta trägt entscheidend zur Optimierung der Therapie und Vermeidung von Spätfolgen bei.

Korrespondenzadresse

Dr. Adalbert Raimann

Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
adalbert.raimann@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Raimann und G. Haeusler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. 2019 ISCD Official Positions ISCD. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>. Zugriffen: 5.10.2020
2. International Society for Clinical Densitometry International Society for Clinical Densitometry (ISCD)—Pediatric Reference Data. <https://www.iscd.org/resources/pediatric-resources/reference-data/>. Zugriffen: 5.10.2020
3. Zemel BS et al (2010) Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1265–1273
4. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högl W, Zemel BS (2020) A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 105:e2088–e2097
5. Silience DO, Senn A, Danks DM (1979) Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 16:101–116
6. Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofer K (2015) Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr* 165:264–270
7. Van Dijk F, Silience D (2014) Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 164:1470–1481
8. Galindo-Zavala R (2020) Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0411-9>
9. Rousseau-Nepton I, Lang B, Rodd C (2013) Long-term bone health in glucocorticoid-treated

- children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 15:315
10. Rooney M et al (2019) The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteopaenia in juvenile rheumatic disease: a randomised double-blind controlled trial. *EClinicalMedicine* 12:79–87
 11. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSween J, Esser MJ (2011) Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 127:e353–e358
 12. Birnkrant DJ et al (2018) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 17:347–361
 13. Ward LM et al (2018) Bone morbidity and recovery in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a six-year prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 33:1435–1443
 14. Pandya N, Meller S, MacVicar D, Atr A, Pinkerton C (2001) Vertebral compression fractures in acute lymphoblastic leukaemia and remodelling after treatment. *Arch Dis Child* 85:492–493
 15. Bowden SA, Mahan JD (2017) Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Trans Pediatr* 6:256–268
 16. Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, Vicente-Rodríguez G, Mallén JAC (2014) Effect of whole-body vibration therapy on health-related physical fitness in children and adolescents with disabilities: a systematic review. *J Adolesc Health* 54:385–396
 17. Mayes T, Gottschlich MM, Khoury J, Kagan RJ (2015) Investigation of bone health subsequent to vitamin D supplementation in children following burn injury. *Nutr Clin Pract* 30:830–837
 18. Przkora R, Herndon DN, Sherrard DJ, Chinkes DL, Klein GL (2007) Pamidronate preserves bone mass for at least two years following acute administration for pediatric burn. *Bone* 41:297–302
 19. Pin F, Bonetto A, Bonewald LF, Klein GL (2019) Molecular mechanisms responsible for the rescue effects of pamidronate on muscle atrophy in pediatric burn patients. *Front Endocrinol*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00543>
 20. Hoyer-Kuhn H et al (2014) A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 14:445–453
 21. Simm PJ et al (2018) Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 54:223–233
 22. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2016) Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005088.pub4>
 23. Amgen (2020) Multicenter, single-arm open-label extension study to assess long-term safety and efficacy of current or prior treatment with denosumab in children/young adults with osteogenesis imperfecta. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03638128>. Zugegriffen: 4.10.2020

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Bisher unbekannte Ursachen von Schilddrüsenkrebs entdeckt

Unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz hat ein internationales Forschungsteam eine Reihe von Proteinen als mögliche Ziele für Medikamente gegen Schilddrüsenkrebs identifiziert. Wie die Wissenschaftler in der Zeitschrift „Nature Communications“ berichten, könnten ihre Entdeckungen möglicherweise auch zur Entwicklung von Medikamenten für solche PTC-Patienten führen, denen bisher nur schwer geholfen werden kann.

Das sogenannte papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) ist die häufigste Krebserkrankung der Schilddrüse. Mehrere Tausend Menschen in Deutschland erhalten jährlich diese Diagnose. Viele von ihnen können geheilt werden, bei einigen wirkt die entsprechende Standardbehandlung jedoch nicht. Ein internationales Forschungsteam unter Leitung der Universitätsmedizin Mainz hat nun bisher unbekannte Proteine und eine bisher unbekannte Fusion zweier Gene als Ursachen der Krankheit herausgefunden. Wie die Wissenschaftler in der Zeitschrift „Nature Communications“ berichten, könnten ihre Entdeckungen möglicherweise auch zur Entwicklung von Medikamenten für solche PTC-Patienten führen, denen bisher nur schwer geholfen werden kann.

Das Team aus Wissenschaftlern mehrerer in- und ausländischer Forschungseinrichtungen unter Leitung von Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam, Leiter der Cell Biology Unit der Universitätsmedizin Mainz, hatte mit einer Kombination verschiedener Methoden, darunter die sogenannte RNA-Sequenzierung, sämtliche Gene und Proteine in Tumorgewebe und gesundem Gewebe von Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom untersucht. Bereits bekannt war, dass bei der Mehrzahl der Patienten mit dieser Krankheit eine Mutation eines der als BRAF und RAS bezeichneten Onkogene vorliegt. Ziel der Forscher war es, die Tumorentwicklung besser zu verstehen, die in Abwesenheit dieser häufigen Mutationen abläuft.

Als Forschungsansatz für ihre Analyse wählten die Forscher eine Kombination aus Proteomik- und Genomik-Technologien. Als Resultat fanden sie eine Reihe bisher unbekannter Proteine, welche die Entstehung von Tumoren fördern und sich deshalb als Ziele für mögliche neue Medikamente eignen. Im Erbgut eines Patienten entdeckten sie außerdem ein bisher unbekanntes TFG-

RET Fusionsprotein. Durch weitere Analysen stellten sie zudem fest, dass auch das durch die Fusion der beiden Gene TFG und RET gebildete Protein zur Entstehung von Tumoren führt und damit ebenfalls ein Ansatzpunkt für die Medikamentenentwicklung darstellt. Die Studie ist ein Ergebnis eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Forschungsprojekts von Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam zum Aufbau einer Sammlung von Gewebekulturen von Schilddrüsentumoren. Maßgeblich an dem Projekt beteiligt sind neben der Cell Biology Unit die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (AVTC) sowie das Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz.

„Die intensive Zusammenarbeit reicht von der Auswahl der Patienten über die Sammlung und Qualitätskontrolle der Gewebeproben bis zur Analyse der Gene und Proteine sowie der Erforschung ihrer Rolle bei der Entstehung der Tumoren“, sagt Professor Rajalingam. Das Projekt sei ein gelungenes Beispiel dafür, wie man Fragestellungen und Ergebnisse von der Klinik ins Labor und zurück transferieren könne.

Originalpublikation: Proteogenomics analysis unveils a TFG-RET gene fusion and druggable targets in papillary thyroid carcinomas; Aswini Krishnan, Jean Berthelet, et al; *Nature Communications* 11, 2056 (2020); <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15955-w>

Kontakt: Univ.-Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam, Cell Biology Unit der Universitätsmedizin Mainz, E-Mail: krishna@uni-mainz.de

Quelle: PM 25.06.2020 der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hier steht eine Anzeige.