

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr.med. J. Dötsch

**Vergleich der Wirksamkeit des monoklonalen
Antikörpers Denosumab und von
Bisphosphonaten bei Kindern mit Osteogenesis
Imperfecta.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Helge Felix Sill
aus Nürnberg

promoviert am 25. April 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. O. Semler
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. Yagdiran

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen:

Herr Prof. Dr. O. Semler

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse des COIN-Scores wurden ohne meine Mitarbeit in der Kinderradiologie der Uniklinik Köln Frau Priv.-Doz. Dr. F. Körber ermittelt.

ChatGPT-4 von Open AI (chat.openai.com) und Deeple Write (deepl.com/de/write) wurde im Schreibprozess dieser Monographie eingesetzt, um Strukturvorschläge zu machen und Formulierungen zu überprüfen. Außerdem hat ChatGPT-4 Vorschläge gemacht, wie lange Passagen auf das wesentliche gekürzt werden können. Die gesamte Verantwortung für den Inhalt dieser Dissertation trägt allein der Autor.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 02.02.2025

Unterschrift:

.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende retrospektive Studie wurde von Herrn Prof. Dr. O. Semler geplant und initiiert.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse der Wirbelkörpermorphometrie und die Bestimmung des COIN-Scores wurden ohne meine Mitarbeit in der Kinderradiologie der Uniklinik Köln unter Anleitung von Frau Priv.-Doz. Dr. F. Körber im Rahmen der klinischen Routine ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse der physiotherapeutischen Testungen, des BAMF-Scores und des GMFM-Scores, sowie der DEXA-Messung TBLH und LWS wurden ohne meine Mitarbeit durch die Mitarbeiter der Uni Reha der Uniklinik Köln „Queen Rania“ ermittelt.

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. O. Semler, für die herausragende und geduldige Betreuung bedanken. Ebenso gilt mein Dank dem gesamten Team für seltene Skeletterkrankungen an der Poliklinik der Uniklinik Köln sowie dem Team des „Auf die Beine“-Konzeptes der Uni Reha der Uniklinik Köln.

Ein besonderer Dank geht auch an Frau Priv.-Doz. Dr. F. Körber für Ihre Unterstützung.

Mein tief empfundener Dank gilt meiner Frau Anabel, meine Tochter Ava und meinen Eltern, die mich stets mit Ihrer Liebe und Unterstützung begleitet haben.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	9
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	13
2.1. Epidemiologie	14
2.2. Historischer Überblick	14
2.3. Pathophysiologie der Osteogenesis Imperfecta	14
2.3.1. Kollagen-Biosynthese, Modifikation und Sekretion	14
2.3.2. Osteoblastendifferenzierungsstörung	16
2.3.3. Sonstige Ursachen	17
2.4. Erbgänge	19
2.5. Symptome	20
2.5.1. Skelettal	20
2.5.2. Extrasklettal	21
2.6. Diagnostik	22
2.6.1. Pränatal	22
2.6.2. Labordiagnostik	22
2.6.3. Genetische Diagnostik	23
2.6.4. Röntgenologische Diagnostik	23
2.6.5. Knochenflächendichtemessung mittels DEXA	24
2.6.6. Periphere quantitative Computertomographie	24
2.7. Therapie	24
2.7.1. Physiotherapie und rehabilitative Therapie	24
2.7.2. Orthopädisch-chirurgische Therapie	25
2.7.3. Medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten	25
2.7.4. Medikamentöse Therapie mit Denosumab	27
2.7.5. Weitere Therapieansätze	28
2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29

3.	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	30
3.1.	Studientyp	30
3.2.	Patienten	30
3.3.	Therapie	31
3.4.	Datenerhebung	32
3.5.	Statistische Methoden	32
3.6.	Knochenflächendichtemessung mittels DEXA	32
3.7.	Röntgen der lateralen Wirbelsäule	33
3.8.	Gross Motor Function Measure (GMFM)	35
3.9.	Brief assessment of motor function (BAMF)	36
4.	ERGEBNISSE IM VERGLEICH DER EINJÄHRIGEN THERAPIE MIT DENOSUMAB UND DER BISPHOSPHONATE	36
4.1.	Knochenflächendichte Total Body Less Head	37
4.1.1.	TBLH in der Therapie mit Denosumab	37
4.1.2.	TBLH in der Therapie mit Neridronat	39
4.1.3.	Vergleich der einjährigen Therapie mit Denosumab und der Bisphosphonate	41
4.2.	Knochenflächendichte LWS nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab	43
4.2.1.	LWS in der Therapie mit Denosumab	43
4.2.2.	LWS in der Therapie mit Neridronat	45
4.2.3.	Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten	47
4.3.	COIN-Score nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab	49
4.3.1.	COIN-Score in der Therapie mit Denosumab	49
4.3.2.	COIN-Score in der Therapie mit Neridronat	51
4.3.3.	Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten	52
4.4.	Gross Motor Function Measure (GMFM) nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab	53
4.4.1.	Gross Motor Function Measure (GMFM) in der Therapie mit Denosumab	53
4.4.2.	Gross Motor Function Measure (GMFM) in der Therapie mit Bisphosphonaten	54
4.4.3.	GMFM im Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten	56

4.5.	BAMF nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab	57
4.5.1.	BAMF in der Therapie mit Denosumab	57
4.5.2.	BAMF in der Therapie mit Bisphosphonaten	58
4.5.3.	BAMF im Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten	59
4.6.	Zusammenfassende Darstellung der Mittelwertdifferenzen	60
5.	DISKUSSION	61
5.1.	Beantwortung der Forschungsfrage	62
5.1.1.	Knochenflächendichte TBLH	62
5.1.2.	Knochenflächendichte LWS	62
5.1.3.	Wirbelkörpermorphometrie COIN Score	64
5.1.4.	Gross Motor Function Measure (GMFM)	64
5.1.5.	Brief Assessment of Motor Function (BAMF)	65
5.1.6.	Empfehlung für die gewonnenen Erkenntnisse	65
5.1.7.	Einschränkungen	66
6.	LITERATURVERZEICHNIS	67
7.	ANHANG	71
7.1.	Abbildungsverzeichnis	71
7.2.	Tabellenverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
BAMF	Brief Assessment of Motor Function
BMD	Bone mineral density
BSI	Bone strength index
COIN-Score	Cologne Osteogenesis Imperfecta numeric -Score
GMFM	Gross Motor Function Measure
LWS	Lendenwirbelsäule
M0	Ausgangswert, vor Therapiebeginn
M12	12 Monate nach Therapiebeginn
Δ M12	Differenz zwischen M0 und M12
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next Generation Sequencing
OI	Osteogenesis Imperfecta
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
SD	Standardabweichung
TBLH	Total body less head

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die OI ist eine seltene, genetisch bedingte Skeletterkrankung, die mit einer erhöhten Frakturrate insbesondere vor Beendigung der Pubertät einhergehen kann. In Deutschland sind bislang keine Medikamente zur Therapie der OI zugelassen. In unserem Zentrum erfolgte die Therapie mit zwei verschiedenen Medikamenten: Zum einen mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab, der subkutan im Rahmen einer Studie verabreicht wurde, und zum anderen dem Bisphosphonat Neridronat, das intravenös nur im Rahmen einer Off-Label-Use-Indikation verabreicht wurde. Die Verabreichung beider Medikamente erfolgte in einem spezialisierten Zentrum für seltene Skeletterkrankungen im Kindesalter. Derzeit gibt es nur eine weitere Studie, die bei Kindern mit OI, die Therapie mit Denosumab und Bisphosphonaten vergleicht. In dieser konnte bei beiden Wirkstoffen eine ähnliche Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Ziel: Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Wirksamkeit beider Medikamente zu vergleichen. Im Rahmen der Studie wurden die untersuchten Medikamente in Bezug auf ihre Wirksamkeit im Bereich der Knochenflächendichtemessung TBLH, der Knochenflächendichtemessung LWS, dem COIN-Score, dem BAMF und dem GMFM verglichen.

Methodik: Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie mit Matched-Pair-Analyse. Die Kohorte umfasst 18 Patienten, von denen jeweils neun Patienten einer Medikation zugewiesen wurden. Von den insgesamt 18 Patienten sind 12 männlich und 6 weiblich. Die Paare wurde jeweils nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Die Beobachtungsdauer unter Behandlung betrug ein Jahr. Neun Patienten wurden mit Denosumab subkutan in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle sechs Monate behandelt. Die übrigen neun Patienten wurden intravenös mit dem Bisphosphonat Neridronat in einer Dosierung von 2 mg/kg/KG, gelöst in 50 ml NaCl 0,9% alle 3 Monaten behandelt. Die Resultate der gesamten Testungen, werden als Mittelwert angegeben, um eine Vergleichbarkeit der Denosumabkohorte und der Neridronatkohorte zu gewährleisten.

Ergebnisse: Im Rahmen der Untersuchung zur Knochenflächendichtemessung TBLH konnte nach einem Jahr Therapie in der Kohorte, die mit Denosumab behandelt wurde, ein positiver Mittelwert von 0,067 g/cm² festgestellt werden. Dies entspricht einem Anstieg von 14 %. In der Neridronatkohorte wurde ein Mittelwert von 0,0417 g/cm² gemessen, was einem Anstieg von 8% entspricht. In der Analyse des Z-Scores nach einem Jahr Therapie ergab sich für die Denosumabkohorte ein positiver Mittelwert von 0,596 SD. In der Neridronatkohorte zeigte sich hier ein Mittelwert von 0,229 SD.

Im Bereich der LWS zeigte sich nach einem Jahr Therapie bei der Denosumabkohorte ein Anstieg des Mittelwertes um 0,097 g/cm² (19%) in der Knochenflächendichtemessung. Bei der Gruppe, die das Medikament Neridronat erhielt, war ein Anstieg des Mittelwerts um 0,053

g/cm² (9%) zu verzeichnen. Im Z-Score konnte man in der Denosumabkohorte einen Anstieg des Mittelwerts von 0,977 SD beobachten, während sich in der Neridronatkohorte ein Anstieg des Mittelwerts um 0,2 SD zeigte.

Im COIN-Score konnte man in der Denosumabkohorte nach einem Jahr Therapie eine Abnahme des Mittelwerts um -3,38 Punkte (18 %) und in der Neridronatkohorte eine Zunahme des Mittelwerts um 0,25 Punkte (0,94%) beobachten.

Im GMFM zeigte sich in der Denosumabkohorte nach einem Jahr Therapie ein Anstieg des Mittelwerts um 4,9 Punkte (6%) und in der Neridronatkohorte ein Verlust von -7,2 Punkten (8%).

Im BAMF zeigte sich in der Denosumabkohorte nach einem Jahr Behandlung ein Anstieg des Mittelwerts um 0,67 Punkte (8%) und in der Neridronatkohorte ein Verlust des Mittelwerts um -0,33 Punkte (4%).

Diskussion: Es zeigten sich bei allen untersuchten Parametern bessere Ergebnisse in der Denosumabkohorte: Knochenflächendichte TBLH und LWS, COIN-Score und den physiotherapeutischen Testungen BAMF und GMFM. Sowohl unter Denosumab als auch unter Neridronat zeigte sich nach einem Jahr Therapie bei allen Patienten eine Zunahme der Knochenflächendichte TBLH und LWS. Dieser Erfolg konnte auch in Studien für beide Arzneimittelgruppen nachgewiesen werden.

In der Auswertung des COIN-Scores zeigte die Neridronat-Therapie kaum einen Effekt auf die Wirbelkörpermorphometrie, während Denosumab nach einem Jahr Therapie eine Verbesserung des COIN-Scores aufwies. In Vorstudien konnte eine Verbesserung der Wirbelkörpermorphologie bei mit Neridronat behandelten Patienten beobachtet werden, für Denosumab konnte keine vergleichbare Studie gefunden werden.

In der Denosumabkohorte zeigte sich eine Verbesserung des BAMF, während sich der Mittelwert in der Neridronatkohorte verschlechterte. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie eine Verbesserung des BAMF nach Behandlung mit einem Bisphosphonat beobachtet werden.

Im GMFM zeigte sich nach einem Jahr Therapie in der Neridronatkohorte eine Verschlechterung, in der Denosumabkohorte hingegen eine Verbesserung des GMFM. Vergleichbare Studien zum GMFM konnten in der Literaturrecherche nicht gefunden werden.

Diese Studie umfasste nur eine kleine Anzahl von Patienten mit einem kurzen Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Außerdem waren nicht alle Daten verfügbar und es wurden Patienten mit verschiedenen Genmutationen verglichen. Insgesamt zeigte sich, dass beide Medikamente die Lebensqualität von OI-Patienten verbessern können. Denosumab zeigte bessere Ergebnisse als Neridronat, kann aber nach Absetzen der Therapie zu schweren Nebenwirkungen führen. Zudem gibt es wenig Erfahrung mit der Behandlung von Kindern mit

Denosumab. Die Therapie mit Denosumab war patientenfreundlicher, da sie subkutan und nur alle 6 Monate verabreicht wurde. Die Verabreichung von Denosumab bei Kindern sollte derzeit nur in einem spezialisierten Zentrum und im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen.

2. Einleitung

Die Osteogenesis imperfecta (OI), auch Glasknochenerkrankung genannt, ist eine seltene genetisch bedingte Bindegewebserkrankung¹. Ursprünglich wurden ausschließlich Mutationen in den Genen *COL1A1* und *COL1A2* für die Erkrankung verantwortlich gemacht, heute weiß man, dass in einigen Fällen auch ein X-chromosomal-dominanter und rezessiver Erbgang möglich ist¹⁻³. Die Ausprägung der Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein und von mild bis sehr schwer reichen⁴. Bei den Betroffenen zeigt sich eine geringe Knochenflächendichte in der DEXA-Messung, welche sich in einer erhöhten Knochenbruchneigung manifestiert und somit das charakteristische Symptom der OI ausmacht⁵. Die Instabilität der Knochen, die Muskelschwäche sowie die Schwerkraft führen zu einer besonderen Betroffenheit der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten sowie zu Wirbelkörperfrakturen⁶. Folglich manifestieren sich bei den Betroffenen insbesondere Kleinwuchs und Skoliose⁶. Aus physiopathologischer Perspektive lassen sich zwei Ursachen der OI unterscheiden: Entweder ist die Kollagenproduktion unzureichend oder aber von verminderter Qualität¹. Eine Korrelation der verschiedenen OI-Typen mit einer entsprechenden Genetik kann nicht nachgewiesen werden¹. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen eine Vielzahl von Optionen, darunter physiotherapeutische Maßnahmen, die Verwendung von Medikamenten sowie orthopädische Eingriffe¹. Eine Verbesserung der Knochenstruktur konnte insbesondere bei der Behandlung mit Bisphosphonaten beobachtet werden⁶. Als weitere Therapieoption kann der monoklonale Antikörper Denosumab genannt werden. Bislang wurde dieser bei Kindern im Rahmen von Medikamentenstudien appliziert¹. Die beiden genannten Medikamente sind in Deutschland bisher nicht zugelassen und können lediglich als Off-Label-Use-Behandlung zum Einsatz kommen. Bislang existieren keine zugelassenen medikamentöse Therapiemöglichkeiten, die den Krankheitsverlauf abmildern können.

Bis zum heutigen Tage wurde nur eine weitere Studie durchgeführt, welche die Wirksamkeit von Bisphosphonaten und Denosumab bei Kindern mit OI vergleicht. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Ergebnisse einer einjährigen Therapie mit den beiden Medikamenten in Bezug auf Veränderungen der DEXA-Messung (Lendenwirbelsäule (LWS) und Total body less head (TBLH)), der lateralen Wirbelsäule mittels Ermittlung der Wirbelkörpermorphometrie durch den COIN-Score sowie anhand physiotherapeutischer Testungen (Brief Assessment of Motor Function (BAMF) und Gross Motor Function Measure (GMFM)) zu vergleichen.

2.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der OI liegt zwischen 1 von 10,000 bis 1 von 20,000 Lebendgeburten wobei geschlechtsspezifische Unterschiede nicht festzustellen sind⁷. Die tatsächliche Inzidenz könnte jedoch höher ausfallen, da eine OI oft, insbesondere bei Personen mit milden Symptomen, unterdiagnostiziert wird⁷. Dies kann dazu führen, dass eine OI leicht übersehen wird⁷.

2.2. Historischer Überblick

Der historische Überblick der OI umfasst wichtige Ereignisse, die für die Erforschung dieser Erkrankung von Bedeutung waren. Das erste dokumentierte Ereignis war die Entdeckung einer ägyptischen Kindermumie aus dem 10. Jahrhundert vor Christus⁸. Im 18. Jahrhundert tauchten erste Erwähnung der Krankheit in der medizinischen Literatur auf und damit begann die wissenschaftliche Forschung der OI⁸. Erhöhte Frakturanfälligkeit bei Kindern und Erwachsenen wurde erstmals 1835 von Lobstein beschrieben, wobei der Begriff „idiopathischen Osteopsathyrosis“ geprägt wurde⁸. Der Name „Osteogenesis Imperfecta“ wurde erstmals im Jahr 1849 von Vrolik verwendet⁹. Looser unterteilte 1906 die OI in zwei Hauptformen, die mildere „Tarda“ und die schwerwiegendere Form „Congenita“ mit intrauterinen Frakturen⁸. Im Jahr 1949 wurden die Diagnosekriterien eingeführt, die sich auf Knochenbrüche, blaue Skleren und Schwerhörigkeit bezogen⁸. 1979 klassifizierte David Sillence die OI in vier Typen, was zu einem besseren Verständnis und einer genaueren Diagnose führte¹⁰. Im Jahr 1983 gelang es Chu, die erste genetische Ursache der OI im Kollagen-Gen (*COL1A1*) zu identifizieren¹⁰. Dies markierte einen entscheidenden Durchbruch in der genetischen Forschung zur OI¹⁰. Die Entdeckung der ersten autosomal-rezessiven Ursache im *CRTAP*-Gen für OI Typ 4 durch Barnes im Jahr 2006, erweiterte das Verständnis der Krankheit und eventueller Behandlungsmöglichkeiten¹⁰.

2.3. Pathophysiologie der Osteogenesis Imperfecta

2.3.1. Kollagen-Biosynthese, Modifikation und Sekretion

Die Biosynthese, Modifikation und Sekretion von Kollagen Typ I stellen einen komplexen Prozess dar, der für die Struktur und Funktion des Proteins von entscheidender Bedeutung ist¹¹. Kollagen vom Typ 1 stellt ein prominentes Mitglied der heterogenen Kollagenfamilie im menschlichen Körper dar¹¹. Es konnte nachgewiesen werden, dass etwa 85% der Patienten mit OI autosomal-dominante Mutationen in den Genen *COL1A1* oder *COL1A2* aufweisen, die für die $\alpha 1(I)$ - und $\alpha 2(I)$ -Ketten von Kollagen Typ I kodieren¹¹. Kollagen Typ I ist ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix und ist in verschiedenen Geweben wie Knochen, Haut und Sehnen vorhanden⁶. Die Sekretion erfolgt durch verschiedene Zelltypen, wie Osteoblasten, dermale Fibroblasten und Tenocyten⁶.

Die charakteristische Triple-Helix-Struktur von (α)-Polypeptidketten ist ein wesentliches Merkmal der Struktur von Kollagenen¹¹. Diese können homotrimere oder heterotrimere Strukturen aufweisen, wobei homotrimere Strukturen aus drei identischen Alpha-Ketten bestehen¹². Heterotrimere Strukturen hingegen werden durch verschiedene Gene kodiert, wie im Falle von Kollagen Typ I, dessen Kodierung durch die Gene *COL1A1* und *COL1A2* erfolgt¹².

OI ist durch qualitative und quantitative Störungen des Kollagens charakterisiert¹. Diese Störungen haben wesentliche Auswirkungen auf die Knochengesundheit¹. Im Falle einer quantitativen Störung liegt eine Haploinsuffizienz vor, welche durch Stopmutationen bedingt ist und zu einer verringerten Menge an normalem Kollagen Typ I führt. Dieser Defekt geht mit milderer Formen der OI, insbesondere dem Typ I, einher⁶.

Qualitative Störungen hingegen sind hauptsächlich durch Glycin- oder Missense-Mutationen geprägt, welche die Bildung von Kollagenfibrillen beeinträchtigen¹. Dies führt zu strukturellen Veränderungen des Kollagens, welche verschiedene OI-Subtypen hervorrufen können, darunter auch mäßige bis schwere Deformierungen des Typ IV und Typ III sowie den letalen Typ II⁶.

Der Organismus reagiert auf die Beeinträchtigung der Knochenqualität, indem er Osteoklasten aktiviert, um minderwertigen Knochen abzubauen¹. In diesem Zusammenhang werden Osteoblasten angeregt, einen verstärkten Knochenaufbau zu fördern¹. Dies resultiert in einer unzureichenden Qualität des Kollagens, einer fehlerhaften extrazellulären Matrix sowie einer erhöhten Knochenfragilität bei den betroffenen Patienten¹.

In einigen Fällen konnte beobachtet werden, dass abnormales Kollagen im endoplasmatischen Retikulum (ER) verbleibt, was zu ER- Stress führt. Dieser Zustand kann die Autophagie stimulieren, die Aktivierung von Apoptose unterstützen und die Differenzierung der Osteoblasten hemmen⁶. Die daraus folgende Funktionsstörung der Matrix sowie die Verringerung der Kollagensynthese resultieren in einer verminderten Knochenmasse und erhöhter Knochenfragilität⁶.

Der Prozess der Kollagensynthese beginnt mit der Translation der α 1- und α 2-Ketten im rauen endoplasmatischen Retikulum (rER)¹. Im Rahmen dieses Vorgangs erfolgt eine Bindung der Chaperone an die Prokollagenketten, die sich gerade im Prozess der Faltung befinden¹. Hierdurch wird die Hydroxylierung von Prolin- und Lysinresten sowie die darauffolgende Glykosylierung der Prokollagenkette bewirkt¹. Dieser Vorgang erfordert eine angemessene Umgebung, einschließlich eines optimalen Calciumspiegels und Redoxpotential, sowie Qualitätskontrollmechanismen⁶.

Im Anschluss erfolgt der vesikuläre Transport des Prokollagenmoleküls durch den Golgi-Apparat¹. Aufgrund des sauren pH-Werts im Golgi-Apparat werden die Chaperone und

modifizierenden Enzyme vom Prokollagenmolekül gelöst¹. Die gelösten Bestandteile werden schließlich durch die Vermittlung von COP I zum rER zurücktransportiert¹.

Nach der Sekretion in den extrazellulären Raum werden die C- und N-terminalen Propeptide des Prokollagenmoleküls durch unterschiedliche Proteinasen gespalten¹. In der Folge werden die verarbeiteten Kollagenmoleküle zu Kollagenfibrillen zusammengefügt und anschließend mineralisiert¹.

Die Erkrankung der OI ist durch eine Beteiligung verschiedener Gen-Mutationen gekennzeichnet, die eine entscheidende Rolle in der Kollagenbiosynthese spielen. Eine Auflistung dieser Gene findet sich in Abbildung 1.

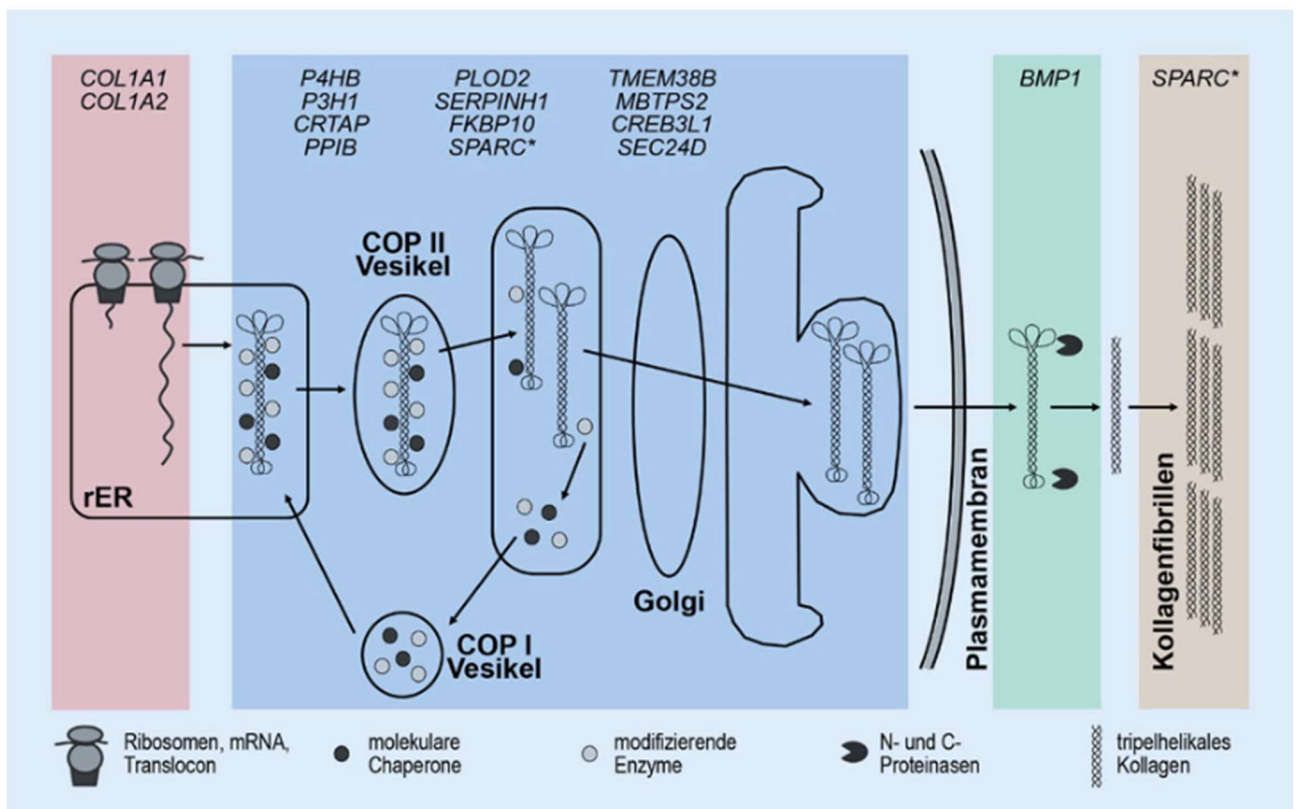


Abbildung 1 Die verschiedenen Phasen der Kollagenbiosynthese werden den folgenden Farben zugeordnet: Translation (rot), posttranslationale Modifikation (blau), Prokollagenprozessierung (grün), Fibrillenbildung (orange)¹.

2.3.2. Osteoblastendifferenzierungsstörung

In Bezug auf die Differenzierung der osteoblastischen Zellen wurden Gene identifiziert, die mit OI in Verbindung gebracht werden¹. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist in vielen Fällen jedoch noch nicht vollständig verstanden worden¹. Eine Übersicht über die involvierten Gene ist in der vorliegenden Tabelle zu finden.

Tabelle 1 Die folgende Übersicht bietet eine Zusammenstellung derjenigen Gene, die an der Differenzierung der osteoblastischen Zellen beteiligt sind und mit OI in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus werden die Eigenschaften dieser Gene dargelegt.

Gen	OI-Typ	Eigenschaften
<i>SP7</i>	XII	<ul style="list-style-type: none"> • Osterix: Osteoblastenspezifischer Transkriptionsfaktor SP7¹. • Mild verlaufende klinische Form¹. • Teilweise Schwerhörigkeit¹.
<i>WNT1</i>	XV	<ul style="list-style-type: none"> • Moderat bis schwer ausgeprägte und progrediente klinische Form¹. • Neurologische Entwicklungsstörung¹.
<i>TENT5A</i>	XVIII	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch Mittelschwer bis schwer betroffen¹.
<i>TRIC-B</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Hat Einfluss auf den intrazellulären Calciumfluß⁶. • Mäßig ausgeprägte klinische Form⁶.
<i>MBTPS1</i> und <i>MBTPS2</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Erstes identifiziertes X-chromosomal verknüpftes Gen⁶. • Mäßiger bis schwerer klinischer Verlauf⁶.
<i>CREB3L1</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Old Astrocyte Specifically Induced Substance: OASIS⁶. • Schwerer bis letaler klinischer Verlauf⁶.

2.3.3. Sonstige Ursachen

Andere Gene, die für eine OI verantwortlich sein können, wurden ebenfalls identifiziert und sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 2 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die sonstigen genetischen Ursachen, die für eine OI verantwortlich sind.

Gen	OI-Typ	Eigenschaften
<i>PLS3</i>		<ul style="list-style-type: none"> • X-chromosomal¹³. • Männer stärker betroffen¹³. • Frühe Manifestation einer Osteoporose¹³. • In schwereren Fällen kann ein OI ähnlicher Phänotyp auftreten¹³. • Trabekuläre Dichte des Knochens ist wahrscheinlich durch Überaktivität der Osteoklasten reduziert¹³ • Knochenmineralisation: normal bis reduziert.¹³
<i>SERPINF1</i>	VI	<ul style="list-style-type: none"> • Rezessive Nullmutationen⁶. • <i>SERPINF1</i> kodiert für den „Pigment Epithelium-Derived Factor“ (PEDF)⁶. • Verstärkte Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten¹. • Behandlung mit Denosumab basierend auf der Physiopathologie¹. • Breite Osteoidnaht im Knochen bei verzögerter Mineralisierung⁶. • Klinik: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine im perinatalen Zeitraum¹³. ▪ Im Alter von 4-18 Monaten erste Frakturen¹³. ▪ Frakturen im Verlauf progressiv¹³ ▪ Skleren und Zähne normalerweise unauffällig¹³
<i>IFITM5</i>	V	<ul style="list-style-type: none"> • Dominante Genmutation⁶ • Wahrscheinlich für die Osteoblastendifferenzierung und Knochenmineralisation zuständig¹. • Krankheitsverlauf schwer und atypisch⁶. • Spröde Knochen mit spezifischen Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperplastische Kallusbildung¹⁴. ▪ Riodichte Linien an den Epiphysen¹⁴.

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verkalkung der interossären Membran des Unterarms¹⁴. ▪ Radiusköpfchendislokation¹. • Keine skleralen oder speziellen zahnärztliche Befunde¹⁴. • Kaum Reaktion auf die Behandlung mit Bisphosphonaten⁶.
--	--	---

2.4. Erbgänge

Es ist eine signifikative Anzahl, 1000 und mehr, heterozygoter Mutationen in den *COL1A1*- und *COL1A2*-Genen bekannt, die sich unterschiedlich auf den Phänotyp auswirken und eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen beeinflussen¹⁰. Die Beziehung zwischen Phänotyp und Genotyp erweist sich als vielschichtig und komplex, bedingt durch das breite Spektrum an Manifestationen¹⁵. Die autosomal-dominant vererbte OI umfasst die Typen 1 bis 5, wobei in der Mehrzahl der Fälle Mutationen im *COL1A1/2*-Gen nachgewiesen wurden¹⁰. Die OI-Typen 1 und 4 werden häufig durch Mutationen im *COL1A1*-Gen verursacht, welche zu einer erhöhten Abbaurate des Kollagens vom Typ I führen¹⁰. Eine spezifische Mutation im *IFITM5*-Gen ist mit dem OI-Typ 5 assoziiert¹⁶.

Die autosomal-rezessiven OI-Typen 6 bis 23 manifestieren sich seltener als die autosomal-dominante Form, da beide Elternteile jeweils eine Mutation im entsprechenden Gen vererben müssen¹⁶. Diese Typen werden in der Regel durch rezessive Mutationen in anderen Genen als *COL1A1* oder *COL1A2* verursacht und zeigen meistens einen mittelschweren bis schweren Krankheitsverlauf¹⁷. In Südafrika konnte man beobachten, dass OI Typ 8 mit einer hohen Frequenz und einem schweren Verlauf assoziiert ist, was auf eine Mutation in *LEPRE1* zurückzuführen ist¹⁰. Die Biosynthese und Modifikation von Kollagen Typ I sind in vielen Fällen betroffen¹⁰. Mutationen im *WNT1*-Gen sind bei der autosomal rezessiven Form der OI sehr selten¹⁶.

Die X-chromosomal vererbte OI manifestiert sich klinisch durch Osteoporose und Frakturen, die mit Mutationen im Gen *PLS3* assoziiert sind¹⁰. Auch Mutationen im *MBTPS2*-Gen werden mit dieser Form der OI in Verbindung gebracht¹⁶.

Tabelle 3 Diese Tabelle gibt Aufschluss über, das verantwortliche Gen, die Art der Vererbung sowie den entsprechenden OI-Typ¹⁶.

Gen	Vererbung	OI-Typ	Funktion
COL1A1	AD	Typ I, II, III, IV	EZM
COL1A2	AD	Typ II, III, IV	EZM
IFITM5	AD	Typ V	Parakrine Regulation?
BMP1	AR	Typ XIII	Spaltung Propeptide
CREB3L1	AR	Typ XVI	ER-Funktion
CRTAP	AR	Typ VII	Prolyl-Hydroxylierung
FKBP10	AR	Typ XI, Bruck-Syndrom	Faltung, Transport
MESD	AR	Typ XX	Wnt-Signalweg
P3H1	AR	Typ VIII	Prolyl-Hydroxylierung
PLOD1	AR	Bruck-Syndrom	Lysyl-Hydroxylierung
PPIB	AR	Typ IX	Prolyl-Hydroxylierung
SERPINF1	AR	Typ VI	Parakrine Regulation
SERPINH1	AR	Typ X	Faltung, Transport
SP7	AR	Typ XII	OB-Differenzierung
SPARC	AR	Typ XVII	EZM
TENT5A	AR	Typ XVIII	unbekannt
TMEM38B	AR	Typ XIV	Sekretion
WNT1	AR	Typ XV	Wnt-Signalweg
MBTPS2	XLR	Typ XIX	Sekretion

2.5. Symptome

2.5.1. Skelettal

Ein typisches Merkmal der OI sind Knochenbrüche. Vor allem sind die langen Röhrenknochen betroffen und häufig resultieren daraus Deformitäten, insbesondere an den unteren Extremitäten⁶. Mit dem Einsetzen der Pubertät nimmt die Häufigkeit von Frakturen deutlich ab¹⁵.

Bei OI sind verschiedene Probleme im Bereich der Wirbelsäule bekannt. Hierzu zählen Skoliose, Kyphose und Wirbelkörperbrüche, die für die Betroffenen eine zusätzliche Belastung darstellen können¹⁸.

Die OI wird von einer Reihe weiterer Symptome und Merkmale begleitet. Zu den weiteren Symptomen zählen eine Laxität des Bandapparates, Kleinwuchs, eine Thoraxdeformität, eine Überstreckung der Gelenke, eine Luxation der Kniescheibe oder des Radiusköpfchens, insbesondere bei OI-Typ 5^{6,18,19}. Zu den Symptomen der unteren Extremitäten gehören Verbiegungen der langen Röhrenknochen, Knick-Senk-Fuß und Protrusio acetabuli am Becken^{1,6,20}. Ein überdurchschnittlich schnelles Schädelwachstum konnte ebenfalls beobachtet werden, dass eine relativ große Schädelgröße im Vergleich zum übrigen Skelett zur Folge hat. Diese Entwicklung kann zu Basilarimpression, Invagination und Platybasie führen²¹. Kopfschmerzen stellen ein häufiges Symptom dar²¹.

2.5.2. Extraskelletal

Bei der OI treten auch Symptome außerhalb des Skelettsystems auf. Eine blaue Sklera kann im Augenbereich auftreten, obwohl dies im Neugeborenenalter normal sein kann²². Eine deutlich blau gefärbte Sklera ist häufiger bei OI Typ I zu sehen²². Bei OI Typ IV kann die Sklera bei der Geburt bläulich gefärbt sein, normalisiert sich jedoch häufig zum Erwachsenenalter²². Bei der Dentinogenesis imperfecta Typ I ist die Entwicklung des Dentins gestört, wodurch sich die Zähne grau-gelb-braun verfärben. Der Zahnschmelz zerbricht häufig, was zu einer schnellen Abnutzung der Zähne führen kann⁶.

Etwa die Hälfte der Betroffenen entwickelt einen eher leichten Hörverlust im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Regelmäßige Untersuchungen auf Hörverlust sind wichtig und sollten bereits in der Kindheit begonnen werden⁶.

Aufgrund der Instabilität des Gewebes und der erhöhten Blutungsneigung besteht ein leicht erhöhtes Blutungsrisiko⁶. Da Typ-I-Kollagen eine zentrale Rolle für die Struktur der Herzklappen und der Aortenwand spielt, kann diese Instabilität der Gefäßwände auch zu Herzproblemen führen⁶. Auch eine Aortendissektion kann in seltenen Fällen auftreten⁶. Zu den häufigsten kardialen Anomalien zählen die Erweiterung der Aortenwurzel, der linksventrikuläre Reflux und die rechtsventrikuläre Erkrankung⁶.

Aus dermatologischer Sicht kommt es in der Haut zu einer Verminderung der Elastizität, Dehnbarkeit und Hysterese²³.

Auch Erkrankungen der Lunge sind bekannt und stellen die häufigste Ursache für Todesfälle dar. Eine Skoliose und Rippenfrakturen können sich negativ auf die Lungenfunktion auswirken⁶. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass Lungenprobleme auch unabhängig von einer Skoliose auftreten können, was auf einen intrinsischen Zusammenhang mit der Erkrankung hinweist⁶.

2.6. Diagnostik

2.6.1. Pränatal

Für die pränatale Diagnostik der OI können unterschiedliche bildgebende Verfahren eingesetzt werden. Bei der routinemäßigen geburtshilflichen Ultraschalluntersuchung können verkürzte Extremitäten, Deformitäten oder Frakturen erkannt werden¹. Für die weiterführende Diagnostik stehen unterschiedliche Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die 2D-Ultraschalluntersuchung ermöglicht die Vermessung der langen Röhrenknochen, die Erkennung von Thoraxhypoplasien, Wirbelanomalien und den Mangel an Verknöcherung der Gesichts- und Schädelknochen²⁴. Der 3D-Ultraschall liefert stereoskopische Bilder des gesamten Skeletts²⁴. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund der geringen Größe des Fötus und der fetalen Bewegungen in ihrer Anwendung begrenzt und wird vor allem zur ergänzenden Diagnostik genutzt²⁴. Die Fetal-Computertomographie (CT) ist mit Strahlungsrisiken verbunden, während die Niedrigdosis-Fetal-CT eine eingeschränkte Bildqualität bei kleinen Strukturen aufweist²⁴. Häufig ist es nicht möglich, durch bildgebende Verfahren eine definitive pränatale Diagnose zu stellen²⁴. Der Schweregrad der pulmonalen Hypoplasie, die Kürze der Gliedmaßen, die Verbiegungen und Frakturen bestimmen die Prognose²⁴. Die genetische Diagnostik wird eingesetzt, um die durch pränatale Bildgebung gestellte Verdachtsdiagnose, zu bestätigen¹.

2.6.2. Labordiagnostik

Zur Bestätigung der Diagnose ist in der Regel nur eine genetische Untersuchung erforderlich. Durch Labortests können andere Skeletterkrankungen und Dysplasien wie beispielsweise Mineralisierungsstörungen ausgeschlossen werden²⁵. Labortests werden auch zum Monitoring bei antiresorptiver Therapie mit Bisphosphonaten und in Studien, wie der Denosumab-Studie, durchgeführt.

Blutuntersuchungen umfassen die Bestimmung von Calcium und Phosphat zum Ausschluss einer Hyper- oder Hypocalcämie bzw. eines Phosphatdiabetes, von 25-OH-Vitamin D zum Ausschluss einer Rachitis und eines Vitamin-D-Mangels, von Wachstumshormon zum Ausschluss eines Wachstumshormonmangels sowie von Serumparathormon, dass bei einer Hypercalcämie erniedrigt sein kann. Blutmarker des Knochenstoffwechsels wie Serum-Osteocalcin, Serumkonzentration von C-Telopeptid, Alkalische Phosphatase (AP), Knochen-AP und Gesamt-AP werden ebenfalls gemessen²⁶.

In Urinuntersuchungen werden Calcium zur Ausschlussdiagnostik einer Hypercalciurie sowie freies Desoxypyridinolin und Crosslinked N-Telopeptid als Knochenstoffwechselmarker für eine erhöhte Knochenresorption gemessen²⁶.

Die genetische Untersuchung dient der Diagnosesicherung (Näheres dazu im Kapitel Erbgänge).

Biopsien können ebenfalls durchgeführt werden, einschließlich Hautbiopsien zur Analyse von Typ-1-Prokollagenmolekülen in kultivierten Hautfibroblasten und Knochenbiopsien zur Untersuchung einer dünneren Kortikalis, einer reduzierten Anzahl und Dicke der Trabekel und einer erhöhten Anzahl von Osteoklasten und Osteoblasten auf der Knochenoberfläche, was auf einen erhöhten Knochenumsatz hinweisen kann^{27,28}.

2.6.3. Genetische Diagnostik

Die besonderen Formen der OI und die Wahrscheinlichkeit der Vererbung sind wichtige Aspekte, die bei der Diagnose berücksichtigt werden sollten²⁵. Genetische Tests werden eingesetzt, um den anamnestischen, klinischen und gegebenenfalls radiologischen Verdacht auf OI zu bestätigen²⁵.

Die Tests umfassen die Anwendung von Next Generation Sequencing (NGS), einschließlich Panels mit sämtlicher bekannter Gene, die mit Osteogenesis Imperfecta assoziiert sind²⁹. Insbesondere wird nach häufig dominanten Mutationen in den *COL1A1/2*-Genen gesucht²⁵. Bei einem negativen Ergebnis wird dann weiter nach rezessiven Formen gesucht²⁵.

Können durch die Gensequenzierung keine Mutationen nachgewiesen werden, besteht die Möglichkeit, einzelne oder mehrere Exondeletionen in den Genen *COL1A1* und *COL1A2* zu identifizieren²⁹. Dies kann durch Multiplex-Ligation abhängige Sondenamplifikation oder durch eine signifikante Übermodifikation der Ketten des Prokollagen Typ I bedingt sein²⁹.

2.6.4. Röntgenologische Diagnostik

Die Röntgenaufnahme der lateralen Wirbelsäule stellt eine weit verbreitete und einfache Methode dar, die sowohl für diagnostische Zwecke als auch für jährliche Verlaufskontrollen in spezialisierten Zentren eingesetzt wird³⁰. Im Rahmen der Röntgenuntersuchung des Schädels werden Schalkknochen und eine insgesamt erhöhte Strahlentransparenz der Knochen evaluiert²⁵. Die Indikation für diese Untersuchung muss aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der immer besseren genetischen Verfahren sorgfältig gestellt werden. Die Überprüfung von anterior-posterior- und lateralen Ansichten der langen Knochen erlaubt die Diagnose von Osteoporose, Deformierungen, Frakturen in verschiedenen Stadien der Knochenheilung, metaphysären Schwellungen, Popcorn-Epiphysen durch Auftreibungen, dünne Kortikalis sowie die Beurteilung der Wachstumsfuge^{15,25}. Die Analyse von anterior-posterior- und lateralen Ansichten der Wirbelsäule dient der Diagnose von Skoliose, Wirbelkörperkompression, der Röntgendichte der Wirbelkörper sowie der Berechnung des Koerber Scores¹⁵.

Siehe dazu auch das entsprechende Kapitel in Material und Methoden, Röntgen der lateralen Wirbelsäule.

2.6.5. Knochenflächendichtemessung mittels DEXA

Die Knochenflächendichtemessung mittels DEXA ist ausführlich im Kapitel 3.6 Patienten, Material und Methoden beschrieben.

2.6.6. Periphere quantitative Computertomographie

Bei der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung der Extremitäten³¹. Die DEXA-Messung umfasst eine Ganzkörper- und eine Wirbelsäulenuntersuchung³². Die pQCT wird mit Hilfe von Röntgenstrahlen durchgeführt und ist aufgrund technischer Limitationen für Personen ab 6 Jahren geeignet^{31,32}. Sie arbeitet mit dreidimensionalen Messverfahren und wird ausschließlich in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt, die über die neueste Technologie verfügen³¹.

Um eine umfassende Beurteilung zu gewährleisten, werden während der Untersuchung Messungen an Schaft und der Metaphyse des Radius und der Tibia durchgeführt³². Zu den Parametern, die mittels pQCT ermittelt werden können, gehören die physikalische Knochendichte, die Knochenmasse pro Volumen (BMD), die Knochengeometrie, die Berechnung des Knochenfestigkeitsindex (BSI) und die Messung des Querschnitts der Muskulatur in den Extremitäten³¹.

Eine alternative Methode, die hochauflösende Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet, ist ebenfalls verfügbar³³. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass diese Alternative noch nicht standardisiert oder genormt ist und derzeit keine etablierten Methoden für ihre Auswertung zur Verfügung stehen³³.

2.7. Therapie

2.7.1. Physiotherapie und rehabilitative Therapie

Das therapeutische Management der OI basiert auf grundlegenden Säulen, die vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter reichen und neben medikamentöser und operativ-orthopädischer Therapie auch Physiotherapie und Rehabilitation umfassen¹. Ein wichtiger Aspekt ist, die Gehfähigkeit herzustellen, die Funktion der oberen Extremitäten zu erhalten und erlernte Fähigkeiten nach Frakturen schnell wieder zu aktivieren³⁴. Es ist wichtig, die Unabhängigkeit und die Lebensqualität durch regelmäßige Beurteilungen, wie z.B. die Überwachung der Gelenkbeweglichkeit und die Verwendung von Gehhilfe, zu verbessern³⁴. Die Erhaltung der Muskelkraft ist für ein unabhängiges Leben von entscheidender Bedeutung, wofür regelmäßige Untersuchungen und gezielte physikalische

Therapien erforderlich sind³⁴. Der Muskelaufbau trägt zur Stimulierung des Knochenwachstums durch die Osteoblasten bei, auch wenn die Funktion der Osteoblasten bei den meisten Formen der OI eingeschränkt ist¹. Die seitenalternierende Ganzkörpervibration, wie sie im “Auf die Beine Konzept“ der Uni Reha Köln eingesetzt wird, hat sich im Rahmen eines 12-monatigen Trainings zur Förderung der Beweglichkeit, des Knochenmineralgehalts und der Knochenflächendichte bei Kindern als wirksam erwiesen³⁵.

2.7.2. Orthopädisch-chirurgische Therapie

Die chirurgische Behandlung umfasst sowohl die akute Versorgung von Frakturen als auch die Korrektur von Deformitäten¹. Osteotomien und intramedulläre Nägel oder Teleskopnägel wie der Fassier-Duval (FD)-Teleskopnagel werden häufig zur Reposition von Frakturen und zur Korrektur von Deformierungen der unteren Extremitäten verwendet²⁵. Um das Risiko von Frakturen an den Enden des eingebrachten osteosynthetischen Materials zu reduzieren, wird die Verwendung von Platten und Schrauben vermieden²⁹.

Auch Deformitäten der oberen Extremitäten, die die Fähigkeit zur Selbstversorgung beeinträchtigen, machen einen chirurgischen Eingriff erforderlich²⁹.

Die Stabilisierung der Wirbelsäule wird häufig mit Hilfe von Pedikelschrauben und Klammern durchgeführt, vor allem bei schweren Krümmungen, bei denen eine Vorbehandlung mit Halotraktionsgeräten erforderlich sein kann²⁹. Die Verwendung von Bisphosphonaten zur Verbesserung der Knochenqualität und zur Optimierung der Implantatbefestigungen kann vor der Operation erwogen werden³⁶.

Chirurgische Eingriffe an den unteren Extremitäten werden dann durchgeführt, wenn der Patient in der Lage ist, zu stehen und zu gehen, da dies aus funktioneller Sicht relevant ist²⁹. Operative Eingriffe sollten durch anschließende Rehabilitationsmaßnahmen ergänzt werden, um bestmögliche funktionelle Ergebnisse zu erzielen²⁹.

2.7.3. Medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten

Die Bisphosphonattherapie ist die häufigste medikamentöse Therapie der OI, die in Deutschland nur off-label eingesetzt werden kann³⁷. Bisphosphonate können sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden³⁷. Als einziges Bisphosphonat kann Neridronat auch intramuskulär verabreicht werden. Diese Therapie hat sich in den letzten 20 Jahren bei mittelschwer bis schwer betroffenen Kindern bewährt, teilweise sogar von Geburt bis zur Pubertät³⁷.

Bisphosphonate binden an mineralisierte Knochen und führen zur Apoptose von Osteoklasten, den für den Knochenabbau verantwortlichen Zellen³⁷. Stickstoffhaltige Bisphosphonate

hemmen die Aktivität des Enzyms Farnesylpyrophosphatsynthase (FPPS) und vermindern dadurch den Knochenabbau durch Osteoklasten, da sich in den Osteoklasten nicht prenylierte GTPasen anreichern³⁸. Nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate werden in ATP (Adenosintriphosphat) eingebaut und fördern dadurch die Apoptose der Osteoklasten³⁸.

Diese Medikamente haben eine antiresorptive Wirkung, d.h. sie verlangsamen den Knochenabbau, sind aber nicht in der Lage, die Knochenneubildung zu induzieren³⁷. Die Knochenfestigkeit wird durch die Materialeigenschaften, die Knochenmasse und die Knochenarchitektur bestimmt.²⁹ Es ist wichtig zu beachten, dass die desorganisierte und hypermineralisierte Knochenmatrix bei OI durch keine der derzeit zur Verfügung stehenden pharmakologischen Therapien direkt verändert werden kann²⁹. Antiresorptive Therapien und anabole Therapien, wie z.B., Wachstumshormontherapie, könnten jedoch zu einer Verbesserung der Knochenmasse und damit zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen führen²⁹. Für Patienten mit OI bietet die Behandlung mit Bisphosphonaten eine Reihe von Vorteilen. Bisphosphonate führen nachweislich zu einer Verringerung der Frakturrate, einer Linderung chronischer Schmerzen, einer Erhöhung der Knochendichte und einer Verbesserung der allgemeinen Beweglichkeit³⁷. Die Verringerung der Knochenresorption in Kombination mit intensivem körperlichem Training, das den Knochenaufbau fördert, hat in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten geführt²⁹.

Bisphosphonate vermindern zwar nicht die Häufigkeit oder das Ausmaß der Skoliose, aber durch eine leichte Verlangsamung der Wirbelsäulenkrümmung bei schwerer OI vom Typ III kann die Operation in einem höheren Alter durchgeführt werden²⁹. Es gibt klare Hinweise darauf, dass Bisphosphonate bei OI die Knochenmikroarchitektur, die Knochenmasse, die Deformität der langen Röhrenknochen und die Wiederherstellung von Größe und Form der Wirbelkörper positiv beeinflussen²⁹. In den meisten pädiatrischen Studien wurden im ersten Behandlungsjahr eine Reduktion der Wirbelkörperkompression und eine Zunahme der Knochendichte um etwa 1,5 Standardabweichungen (Z-Wert) beobachtet²⁹.

Pamidronat war das erste Bisphosphonat, von dem nachgewiesen wurde, dass es die Knochendichte erhöht und chronische Knochenschmerzen lindern kann³⁷. Es wird in einer Gesamtdosis von 9 mg/kg Körpergewicht /Jahr je nach Alter des Kindes drei- bis sechsmal jährlich während eines dreitägigen stationären Aufenthalts verabreicht³⁷. Neridronat kann vierteljährlich ambulant in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht pro Gabe intravenös als Infusion verabreicht werden und wurde bereits in verschiedenen Altersgruppen klinische getestet³⁷. Zoledronsäure hat sich ebenfalls als wirksam erwiesen und wird in den USA eingesetzt³⁷. Die Verabreichung ist nur alle 6 Monate oder einmal jährlich erforderlich³⁷. Bei

nur leicht betroffenen Patienten können orale Bisphosphonate wie Residronat oder Alendronat verabreicht werden³⁷.

Wenn man mit Bisphosphonaten behandelt, kann es zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen, die sich in akute Reaktionen und langfristige Risiken unterteilen lassen. Akute Reaktionen können insbesondere bei der Anwendung parenteraler Bisphosphonate auftreten und äußern sich in Form von grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Muskelschmerzen, Müdigkeit und häufig auch Knochenschmerzen³⁸. Diese Symptome sind normalerweise selbstlimitierend und klingen innerhalb von Stunden bis Tagen ab³⁸. Eine symptomatische Therapie mit Paracetamol oder anderen nicht steroidalen Antiphlogistika kann in diesem Fall hilfreich sein³⁸. Es wurde beobachtet, dass die Reaktion nach der ersten Infusion in vielen Fällen stärker ausgeprägt ist als bei später verabreichten Dosen³⁸. Zu den langfristigen Risiken zählen Bedenken hinsichtlich der Einlagerung von Bisphosphonaten in den Knochen, was möglicherweise zu einem inaktiven Skelettsystem führen kann³⁹. Außerdem werden Bedenken bezüglich der langen kumulativen Halbwertszeit von Bisphosphonaten geäußert²⁹. Dies kann möglicherweise zu einer beeinträchtigten Heilung von Frakturen und Osteotomien sowie zu einer verzögerten Zahneruption führen²⁹. Für diese theoretischen Bedenken haben sich aber bisher keine Hinweise im klinischen Alltag ergeben.

2.7.4. Medikamentöse Therapie mit Denosumab

Bei Denosumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper vom Typ humanes IgG2, der von der Firma Amgen Inc. in Thousand Oaks, Kalifornien, USA hergestellt wird^{39,40}. Er ist gegen den Rezeptoraktivator des Nuklearfaktors Kappa B (RANKL) gerichtet, wodurch er die RANK-Ligand-RANK-Interaktion hemmt⁴⁰. Dieses Zytokin spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Osteoklasten und für das weitere Überleben der Osteoklasten⁴⁰. Die Ausreifung von Prä-Osteoklasten wird durch Denosumab gehemmt, was zu einer Verringerung der Anzahl und der Aktivität der Osteoklasten und somit zur Unterdrückung des Knochenabbaus führt³⁹⁻⁴¹. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung der Knochenmasse³⁹.

Denosumab hat 2010 die Zulassung für die Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen erhalten, ist jedoch derzeit nicht für die Behandlung der OI oder bei Kindern zugelassen^{39,41}. Dementsprechend gibt es auch in diesen Indikationen keine Informationen über das optimale Therapieintervall³⁹. Die subkutane Verabreichung von Denosumab gilt im Vergleich zu Bisphosphonaten als patientenfreundlicher, mit vollständigem Abbau des Medikaments innerhalb weniger Monate und möglicherweise geringem Risiko für Langzeitnebenwirkungen³⁹. Die Halbwertszeit von Denosumab beträgt etwa 30 Tage⁴⁰.

Am Ende des Behandlungsintervalls kann es zu einem Anstieg des Knochenumsatzes kommen, der als "Rebound"-Effekt bezeichnet wird und nach Beendigung der Behandlung zu einem raschen Knochenverlust führt^{16,40}. Die daraus resultierende Hypercalcämie, insbesondere nach einer Hochdosistherapie, kann mit einer Fazialisparese einhergehen^{16,42}. Eine Hypercalciurie, die zu einem akuten Nierenversagen führen kann, ist bei Kindern besonders ausgeprägt, aufgrund des ohnehin hohen Knochenstoffwechsels im Kindes- und Jugendalter^{40,42}. Auch ein Anstieg von Wirbelkörperfrakturen konnten nach Beendigung der Therapie beobachtet werden⁴³. Um diesen Effekt abzuschwächen, wird eine zusätzliche Konsolidierung mit Bisphosphonaten empfohlen^{40,42}. Für das Absetzen von Denosumab während der Wachstumsphase gibt es bislang keinen etablierten Behandlungsstandard¹⁶. Aus diesem Grund sollte Denosumab derzeit außerhalb von Studien in der Wachstumsphase nicht eingesetzt werden¹⁶. Hypocalcämie, Kiefernekrose und atypische Hüftfrakturen sind weitere Nebenwirkungen, die besonders bei Erwachsenen beschrieben wurden⁴⁰. Es besteht derzeit nur eine begrenzte Datenlage zur klinischen Anwendung von Denosumab bei OI. Eine klinische Studie wurde durchgeführt, um diese Frage zu beantworten. Diese Studie ist auf ClinicalTrials.gov unter der Identifikationsnummer NCT02352753 registriert und musste aufgrund von Nebenwirkungen des Rebound-Effekts und des Auftretens von Hyperkalzämie abgebrochen werden. Die erste prospektive Studie mit Denosumab (Studiennummer NCT01799798) hat gezeigt, dass Denosumab bei Kindern mit OI wirksam ist, um die osteoklastische Aktivität zu unterdrücken und eine Zunahme der Knochenmineraldichte und der Mobilität zu bewirken⁴⁴. In einer einjährigen Studie wurde die Dosis von Denosumab alle 12 Wochen je nach Veränderungen der Knochenabbaumarker angepasst⁴⁴. Die Veränderung der Beweglichkeit und Wirbelsäulenmorphologie waren sowohl in der Studienphase als auch in der Nachbeobachtungsphase vergleichbar, selbst bei reduzierter Gesamtdosis und Anwendungshäufigkeit⁴⁴.

2.7.5. Weitere Therapieansätze

Ein weiterer Therapieansatz ist die Therapie mit Calcium, um einen Mangelzustand zu vermeiden und die Skelettmineralisierung positiv zu beeinflussen¹⁶. Nach intravenöser Bisphosphonattherapie ist eine Calciumsupplementation wichtig, um einer Hypocalcämie vorzubeugen¹⁶. Dies gilt vor allem für die ersten 48 Stunden¹⁶. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Supplementierung von Vitamin D. Diese ist vor allem in den dunklen Wintermonaten wichtig, um einen Mangel zu vermeiden¹⁶. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass es sich bei der OI um eine Synthesestörung und nicht um eine Mineralisationsstörung handelt¹. Daher ist eine normale Versorgung mit Calcium und Vitamin D ausreichend¹.

Um ein Wachstumsdefizit zu verhindern und den Knochenaufbau zu stimulieren, wird eine Therapie mit Wachstumshormon diskutiert⁴. Insbesondere bei Patienten mit Osteogenesis Typ 3 könnte eine solche Therapie hilfreich sein, da sie nicht nur das Wachstum fördert, sondern auch den Aufbau der Knochen fördert⁴. In einer Studie an präpubertären Patienten mit OI Typ I und IV, die ein Jahr lang mit einer Kombination aus Bisphosphonaten und anabolem rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) behandelt wurden, konnte eine Verbesserung des linearen Wachstums und der Knochendichte beobachtet werden⁴¹. Zum jetzigen Zeitpunkt sind aber nicht ausreichend Daten vorhanden, um die Wirksamkeit dieser Therapie zu belegen, so dass sie derzeit nicht in der klinischen Praxis bei Kindern mit OI eingesetzt wird⁴. Die größte Befürchtung bei einer Steigerung des Längenwachstums ist die fehlende Anpassung des Knochendurchmessers, so dass es durch das vermehrte longitudinale Wachstum zu einer Zunahme der Frakturrate kommen könnte.

Ein weiterer Therapieansatz sind Sclerostin-Antikörper (SCI-Ab), die sich gegen Sclerostin und TGF-beta richten¹⁵. Diese haben eine anabole Wirkung und stimulieren die Osteoblasten über den Wnt-Signalweg⁴⁵. Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit OI niedrige Sclerostin-Spiegel aufweisen, was auf eine physiologische Regulation zum Schutz der Knochen hinweisen könnte¹⁵. Eine klinische Studie bei Erwachsenen mit mittelschwerer OI zeigte bei intravenöser Verabreichung von BPS804 einen signifikanten Anstieg der für die Knochenbildung verantwortlichen Biomarker und eine Zunahme der Knochenmasse⁴⁶.

Schließlich rückt, wie bei vielen anderen Erkrankungen auch, die Gentherapie als Therapieansatz immer mehr in den Vordergrund. Hier gibt es verschiedene Ansätze wie Gen-Silencing, zelluläre Mosaikbildung und Zelltransplantation³⁴. AAV-Vektoren und die CRISPR/Cas9-Gentechnik sind weitere voranschreitende Therapieansätze, die ggf. in den kommenden Jahren die Behandlung der OI revolutionieren können⁴⁷.

2.8. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Denosumab mit der Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Kindern mit OI verglichen. Die Wirksamkeit soll anhand der folgenden Untersuchungen und Parameter bestimmt werden, um die anschließenden Fragen beantworten zu können:

1. Wie wirkt sich die Therapie mit Bisphosphonaten und mit Denosumab auf die Knochenflächendichte „Total Body Less Head“ aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

2. Wie wirkt sich die Therapie mit Bisphosphonaten und mit Denosumab auf die Knochenflächendichte der Lendenwirbelsäule (LWS) aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?
3. Wie wirkt sich die Therapie mit Bisphosphonaten und mit Denosumab auf die Wirbelkörpermorphometrie, gemessen durch den COIN-Score, aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?
4. Welche Auswirkungen hat die Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab auf die Ergebnisse der physiotherapeutischen GMFM-Testung und welche Unterschiede lassen sich feststellen?
5. Welche Auswirkungen hat die Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab auf die Ergebnisse der physiotherapeutischen BAMF-Testung und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

3. Patienten, Material und Methoden

3.1. Studientyp

Die vorliegende Studie ist als retrospektive Kohortenstudie mit Matched-Pair-Analyse konzipiert. Im Rahmen dessen wird die Wirksamkeit der beiden Medikamente Denosumab und der Bisphosphonate hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Knochenflächendichte TBLH, Knochenflächendichte der LWS, dem COIN- Score, der physiotherapeutischen GMFM-Testung sowie der BAMF-Testung jeweils aufgezeigt und verglichen.

3.2. Patienten

Die Patientenzahl dieser Auswertung beträgt 18, von denen neun mit Denosumab und neun mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug mindestens ein Jahr. Die Behandlung mit Denosumab erfolgte im Rahmen einer Medikamenten-Studie. Zu Beginn und Ende des Jahres liegen bei den meisten Patienten jeweils eine Röntgenaufnahme der lateralen Wirbelsäule, eine Knochenflächendichtemessung und eine physiotherapeutische Testung mit dem GMFM-Test und dem BAMF vor. Bei den Patienten zeigte sich bei 13 eine Mutation im Gen *COL1A1*, bei vier eine Mutation im Gen *COL1A2* und ein Patient mit einer *LEPRE1*-Mutation. Die Paare, die einander zugeordnet wurden, weisen in etwa das gleiche Alter und das gleiche Geschlecht auf. Falls eine Behandlung mit Bisphosphonaten vor der Studie erfolgte, betrug diese in etwa die gleiche Dauer. Eine unbehandelte Kontrollgruppe wurde nicht gebildet.

Tabelle 4 Auflistung des Alters bei Therapiebeginn, Geschlecht und Mutation aller 18 Patienten.

Patient	Alter bei Therapiebeginn	Geschlecht	Mutation
1	9	m	<i>COL1A1</i>
2	11	m	<i>COL1A2</i>
3	7	w	<i>COL1A1</i>
4	6	w	<i>COL1A1</i>
5	6	m	<i>COL1A1</i>
6	6	m	<i>LEPRE1</i>
7	5	m	<i>COL1A2</i>
8	5	m	<i>COL1A1</i>
9	7	w	<i>COL1A1</i>
10	8	w	<i>COL1A1</i>
11	8	m	<i>COL1A1</i>
12	7	m	<i>COL1A2</i>
13	5	m	<i>COL1A2</i>
14	5	m	<i>COL1A1</i>
15	6	w	<i>COL1A1</i>
16	5	w	<i>COL1A1</i>
17	7	m	<i>COL1A1</i>
18	7	m	<i>COL1A1</i>

3.3. Therapie

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde eine Patientengruppe mit Neridronat behandelt. Die intravenöse Gabe erfolgte in einer Dosierung von 2ml/kg/KG, vermischt in 50 ml NACL 0,9% über einen Zeitraum von 3 Monaten (Gatti et al., 2005). Zusätzlich wurde Calcium oral in einer Dosierung von 125 mg bei Kindern unter 7,5 kg Körpergewicht, 250 mg zwischen 7,5 kg und 15 kg Körpergewicht und 500 mg bei Kindern über 15 kg Körpergewicht

verabreicht. Zudem haben die Patienten während des Therapiezeitraumes Vitamin D oral erhalten.

Die andere Patientengruppe erhielt Denosumab subkutan in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle sechs Monate verabreicht. Diese Medikation wurde im Rahmen einer Studie der Firma Amgen verabreicht (OI-AK phase 2 trial (NCT01799798)). Ebenso wie in der Neridronat-Kohorte erfolgt die Gabe von Vitamin D und Calcium mindestens über den Studienzeitraum.

3.4. Datenerhebung

Die Messungen der Parameter, darunter die Knochenflächendichte der Lendenwirbelsäule und des Total Body Less Head, die Darstellung der lateralen Wirbelsäule sowie die Messung des COIN-Scores, wurden ungefähr im Abstand von einem Jahr durchgeführt. Die Daten der Neridronatkohorte wurden dem jährlichen OI-Jahreschecks, welcher in der Regel im Kölner Zentrum für seltene Skeletterkrankungen durchgeführt wird, entnommen. Die Daten der mit Denosumab behandelten Patienten, konnten wir aus den im Rahmen der Amgen-Studie über ein Jahr durchgeführten Testungen, entnehmen.

Ein Ethikantrag zur retrospektiven Studie wurde eingereicht und positiv beraten.

3.5. Statistische Methoden

Die Resultate der gesamten Testung, welche eine Vergleichbarkeit der Denosumabkohorte und der Neridronatkohorte gewährleisten sollen, werden als Mittelwert angegeben. Die Auswertung der Daten ermöglicht es, bei einer geringen Anzahl von Patienten, ein Bild über die Resultate zu Beginn und Ende des Therapiezeitraumes sowie der Unterschiede der Differenz dieses Zeitraumes beider Medikamente nach einem Jahr Behandlung zu gewinnen.

3.6. Knochenflächendichtemessung mittels DEXA

Die Untersuchungen der Knochenflächendichte der Lendenwirbelsäule LWK 1-LWK 4 sowie des gesamten Körpers ohne Schädelknochen (Total Body Less Head), wurden mittels einer DEXA-Messung durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine Dual Energy X-ray Absorptiometry, welche mit einer geringen Röntgenstrahlung arbeitet und daher als Goldstandard zur Beurteilung der Knochenflächendichte nicht nur bei Erwachsenen sondern auch bei Kindern gilt³³. Das Resultat der Messung wird in g/cm² angegeben³³. Darauf basierend lässt sich ein Z-Score angeben, welcher es erlaubt, Kinder des gleichen Alters und Geschlechts zu vergleichen. Der Z-Score oder SDS (Standard Deviation Score) gibt die Differenz des Mittelwerts der Referenzpopulation in Relation zur Standardabweichung SD an³². Die Körpergröße ist ebenfalls ein ausschlaggebender Faktor in der Messung, da kleinere Menschen eine geringere Knochenflächendichte aufweisen³³. Die Auslöschung wird durch den

Weg der Strahlung durch das Knochengewebe bis zur Projektionsfläche bestimmt³³. Der COIN-Score kann ebenfalls anhand einer DEXA-Messung der lateralen Wirbelsäule oder einer Röntgenaufnahme bestimmt werden³³.

3.7. Röntgen der lateralen Wirbelsäule

Die Untersuchung der lateralen Wirbelsäule mittels Röntgen erlaubt die Beurteilung der Wirbelkörpermorphometrie sowie die Bestimmung des COIN-Scores. Das Röntgen der lateralen Wirbelsäule wurde in der Kinderradiologie der Uniklinik Köln als standardisiertes Röntgen durchgeführt, wobei eine deutlich geringere Strahlenbelastung als bei Erwachsenenpatienten erfolgte. Zudem stellt dies für Kinder mit OI das einfachste Verfahren für diagnostische Zwecke dar. Anhand dessen konnte der COIN-Score oder Cologne-Osteogenesis-Imperfecta-Numeric-Score bestimmt und somit der Schweregrad der morphologischen Veränderungen numerisch dargestellt werden³⁰. Diese Resultate können im weiteren Verlauf gut bei den zumeist jährlichen Untersuchungen verglichen werden, um den Krankheitsverlauf besser beurteilen zu können³⁰. Der COIN-Score kann auf Darstellungen der lateralen Wirbelsäule angewendet werden, unabhängig mit welchen Techniken der Bildgebung die Aufnahmen angefertigt wurden (Röntgen, CT, MRT oder DEXA)³⁰.

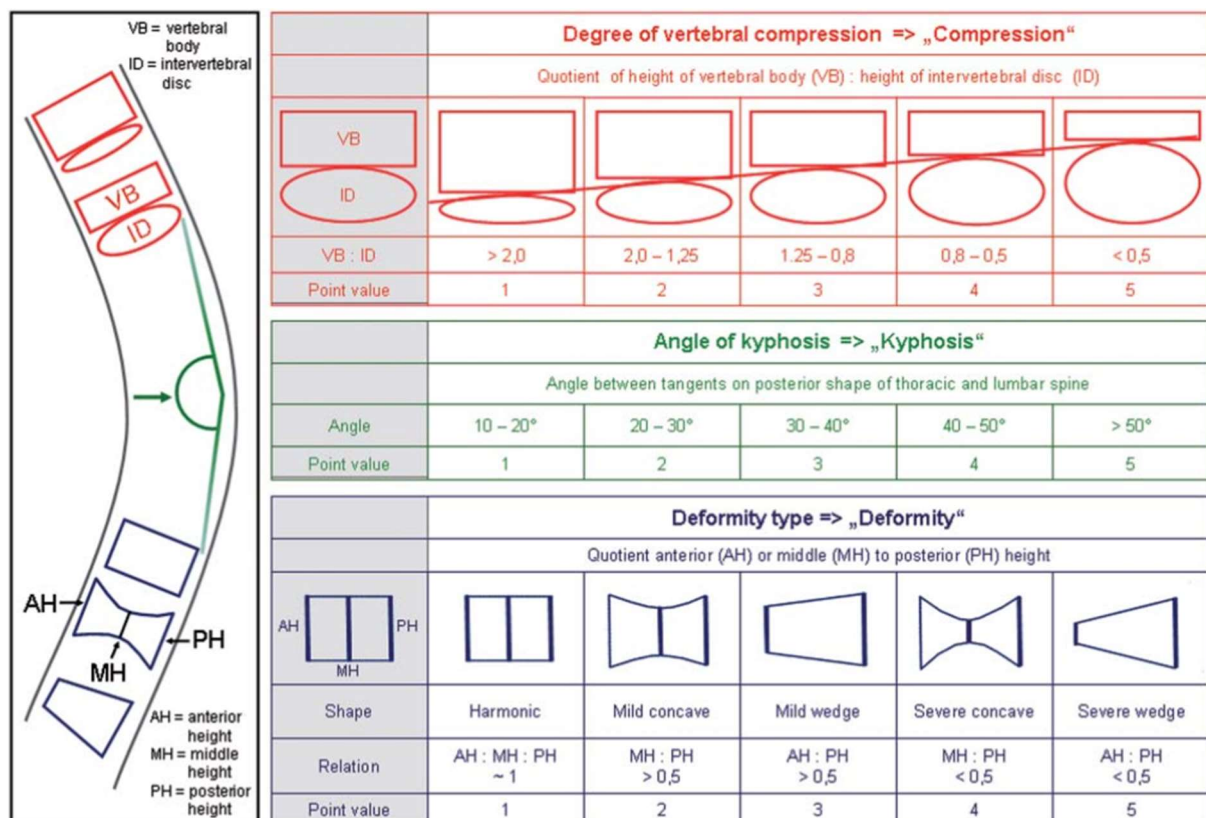


Abbildung 2 Schema für die Anwendung des Punktsystems für die drei Kriterien „Kompression“, „Kyphose“ und „Deformierung“³⁰.

Der COIN-Score umfasst eine Reihe von Kriterien. Zunächst werden die Wirbelkörperinterungen untersucht, wobei das Verhältnisses der Bandscheibe zur darüber

liegenden Höhe des Wirbelkörpers bestimmt wird⁴⁸. Je pathologischer die Wirbelkörpermorphometrie, desto mehr Punkte werden vergeben, wobei die minimale Punktezahl bei einem Punkt und die maximale Punktezahl bei fünf Punkten liegt³⁰. Im Falle eines gesunden Wirbelkörpers beträgt die Größe der Bandscheibe maximal die Hälfte der Größe des Wirbelkörpers, was mit einem Punkt bewertet wird³⁰. Bei einer Bewertung von drei Punkten ist die Größe von Bandscheibe und Wirbelkörper gleich hoch³⁰. Die maximale pathologische Bewertung der Wirbelkörpermorphometrie ist mit fünf Punkten erreicht, wobei die Bandscheibe in diesem Fall doppelt so groß wie der Wirbelkörper ist³⁰.

Ein weiteres Kriterium zur Bewertung des COIN-Scores ist der Kyphosewinkel am thorakolumbalen Übergang. Dabei wird der Winkel zwischen dem oberhalb und dem unterhalb liegendem Scheitelwirbel gemessen³⁰. Die Bewertung beginnt bei 10° mit einem Punkt und erreicht den Höchstwert bei 50° mit fünf Punkten³⁰. Somit lässt sich ableiten, dass ein größerer Winkel pathologischer ist.

Das letzte Kriterium ist die Wirbelkörperform. Diese wird über die Relation der vorderen, mittleren und hinteren Wirbelkörperhöhe bestimmt und kann harmonisch, fischartig oder keilwirbelförmig sein⁴⁸. Ein milder Fischwirbel ergibt beispielsweise nur zwei Punkte, während eine schwere fischwirbelartige Veränderung vier Punkte erhält³⁰. Ebenso wird ein milder Keilwirbel mit zwei Punkten bewertet, während ein schwerer die schlechtmöglichste Bewertung mit fünf Punkten erhält³⁰. Um die genannten Kriterien in eine numerische Schweregradbewertung zu überführen, wird folgende Formel angewandt³⁰:

$$\text{Score Value} = 20 \times \text{Compression} + 9 \times \sqrt{\sqrt{1.5 \times \text{Kyphosis}^2 + \text{Deformity}^2}} - 33$$

Tabelle 5 Ermittlung des Schweregrad Scores durch die Parameter Kompression, Kyphose und Deformität³⁰.

Severity Score											
Compression			Deformity								
			1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
1	Kyphosis	1	1	4	8	12	16	20	24	28	33
1		2	10	12	15	18	21	25	29	33	37
1		3	21	22	24	26	29	32	35	39	42
1		4	32	33	34	36	38	41	43	46	50
		5	42	43	44	46	48	50	52	55	58
1,5	Kyphosis	1	11	14	18	22	26	30	34	38	43
1,5		2	20	22	25	28	31	35	39	43	47
1,5		3	31	32	34	36	39	42	45	49	52
1,5		4	42	43	44	46	48	51	53	56	60
1,5		5	52	53	54	56	58	60	62	65	68
2	Kyphosis	1	21	24	28	32	36	40	44	48	53
2		2	30	32	35	38	41	45	49	53	57
2		3	41	42	44	46	49	52	55	59	62
2		4	52	53	54	56	58	61	63	66	70
2		5	62	63	64	66	68	70	72	75	78
2,5	Kyphosis	1	31	34	38	42	46	50	54	58	63
2,5		2	40	42	45	48	51	55	59	63	67
2,5		3	51	52	54	56	59	62	65	69	72
2,5		4	62	63	64	66	68	71	73	76	80
2,5		5	72	73	74	76	78	80	82	85	88
3	Kyphosis	1	41	44	48	52	56	60	64	68	73
3		2	50	52	55	58	61	65	69	73	77
3		3	61	62	64	66	69	72	75	79	82
3		4	72	73	74	76	78	81	83	86	90
3		5	82	83	84	86	88	90	92	95	98
3,5	Kyphosis	1	51	54	58	62	66	70	74	78	83
3,5		2	60	62	65	68	71	75	79	83	87
3,5		3	71	72	74	76	79	82	85	89	92
3,5		4	82	83	84	86	88	91	93	96	100
3,5		5	92	93	94	96	98	100	102	105	108
4	Kyphosis	1	61	64	68	72	76	80	84	88	93
4		2	70	72	75	78	81	85	89	93	97
4		3	81	82	84	86	89	92	95	99	102
4		4	92	93	94	96	98	101	103	106	110
		5	102	103	104	106	108	110	112	115	118
4,5	Kyphosis	1	71	74	78	82	86	90	94	98	103
4,5		2	80	82	85	88	91	95	99	103	107
4,5		3	91	92	94	96	99	102	105	109	112
4,5		4	102	103	104	106	108	111	113	116	120
4,5		5	112	113	114	116	118	120	122	125	128
5	Kyphosis	1	81	84	88	92	96	100	104	108	113
5		2	90	92	95	98	101	105	109	113	117
5		3	101	102	104	106	109	112	115	119	122
5		4	112	113	114	116	118	121	123	126	130
5		5	122	123	124	126	128	130	132	135	138

3.8. Gross Motor Function Measure (GMFM)

Der Gross Motor Function Measure Test wurde ursprünglich für Kinder mit Cerebralparese entwickelt und zeigt sich in der Anwendung auch bei Patienten mit OI als geeignet, sofern die untersuchende Person über die notwendige physiotherapeutische Expertise verfügt⁴⁹. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da die Ausführung der verschiedenen Aufgaben im schlimmsten Fall zu einer Fraktur des Knochens führen kann. Die Zuverlässigkeit dieser Testung ist nachweislich ausgezeichnet⁴⁹. Die Beurteilung der grobmotorischen Fähigkeiten erfolgt anhand von fünf verschiedenen Dimensionen und insgesamt 88 verschiedenen Aufgaben⁴⁹. Die Dimension A umfasst die Fähigkeit zum Liegen und Rollen, die mit 17 Aufgaben bewertet wird⁵⁰. Die Dimension B beinhaltet die Fähigkeit zum Sitzen, die durch 20 Aufgaben beurteilt wird⁵⁰. Die Dimension C umfasst die Fähigkeit zum Krabbeln und Knien, die durch 14 Aufgaben bewertet werden kann⁵⁰. In der Dimension D, dem Stehen, werden 13 Aufgaben bewertet, während in der Dimension E, die das Gehen, Laufen und Springen umfasst, insgesamt 24 Aufgaben zu lösen sind⁵⁰. Die Anzahl der Aufgaben variiert in den

einzelnen Dimensionen, wobei die Endergebnisse jedoch in gleicher Weise gewichtet werden⁵⁰. In jeder einzelnen dieser Aufgaben können Punkte zwischen 0 und 3 erzielt werden⁵⁰. Dabei entspricht die Punktezahl 0 der Nichtinitiierung der Aufgabe, während die Punktezahl 1 für die Initiierung der Aufgabe vergeben wird⁵⁰. Die Punktezahl 2 wird für die teilweise Bearbeitung der Aufgabe vergeben, während die Punktezahl 3 für die vollständige Erfüllung der Aufgabe vergeben wird⁵⁰. Die Summe der Punkte wird anschließend durch 5 geteilt, um das Endergebnis zu erhalten⁵⁰.

3.9. Brief assessment of motor function (BAMF)

Der BAMF wurde ursprünglich zur Beurteilung von Kindern mit physischen Beeinträchtigungen entwickelt⁵¹. Es handelt sich hierbei um eine relativ einfache und zudem schnelle Methode zur Einschätzung des Grades der grobmotorischen Fähigkeiten⁵¹. Die Bewertung erfolgt anhand einer Punkteskala von null bis zehn Punkten, wobei zehn die höchste Funktionalität widerspiegelt und null die niedrigste⁵¹. Der Patient erhält null Punkte, sofern er seinen Kopf nicht über einen Winkel von 45° anheben kann⁵¹. Ein Punkt wird vergeben, wenn er diese motorische Funktion hat⁵¹. Bei rollender Bewegung werden zwei Punkte, bei sitzender Position drei Punkte und bei einer Gewichtsverlagerung im Sitzen über zwei Grad vier Punkte vergeben⁵¹. Bei fünf Punkten muss der Patient bereits stehen können. Bei maximaler Unterstützung durch die Testperson werden sechs Punkte vergeben, bei moderater Unterstützung sieben Punkte⁵¹. Bei minimaler Unterstützung, wie sie etwa durch Krücken gewährleistet wird, werden acht Punkte vergeben⁵¹. Bei der maximalen Bewertung von zehn Punkten ist es dem Patienten möglich zu rennen⁵¹.

4. Ergebnisse im Vergleich der einjährigen Therapie mit Denosumab und der Bisphosphonate

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 18 Patienten ausgewertet. Neun Patienten wurden für mindestens ein Jahr mit Denosumab und neun Patienten mit dem intravenösen Bisphosphonat Neridronat behandelt. Bei 13 der untersuchten Patienten konnte eine COL1A1-Mutation, bei vier eine COL1A2-Mutation und bei einem Patienten eine LEPRE1-Mutation nachgewiesen werden. Von den 18 Patienten waren 12 männlich und 6 weiblich, sodass sich 6 männliche Paare und 3 weibliche Paare ergaben. Die Patienten wurden nach Alter und Geschlecht gematcht. Zu Beginn sowie zum Ende des Behandlungsjahres wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen der Amgen-Studie wurden bei den Denosumab-Patienten eine Knochendichtemessung mittels DEXA, eine Röntgenuntersuchung der lateralen Wirbelsäule sowie die physiotherapeutischen Tests BAMF und GMFM durchgeführt. Bei den Mit Neridronat behandelten Patienten wurden diese

Testungen im Rahmen der jährlichen Untersuchung bei pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis Imperfecta in der Kinderklinik der Uniklinik Köln durchgeführt.

4.1. Knochenflächendichte Total Body Less Head

4.1.1. TBLH in der Therapie mit Denosumab

Nur bei 7 der 9 mit Denosumab behandelten Patienten konnten die Ergebnisse der Knochenflächendichtemessung Total Body Less Head (TBLH) ausgewertet werden. Für die Patientenpaare Nr. 1 und Nr. 4 standen nicht genügend Daten zur Verfügung. Es zeigte sich im Mittelwert nach einem Jahr eine maximale Zunahme von 0,102 g/cm² im Patientenpaar Nr. 9 und minimale Zunahme von 0,033 g/cm² im Patientenpaar Nr. 8. Zusammenfassend zeigt sich im Mittelwert eine Verbesserung der BMD des TBLH von 0,067 g/cm², was einer Zunahme von ca. 14% gegenüber dem Ausgangswert entspricht.

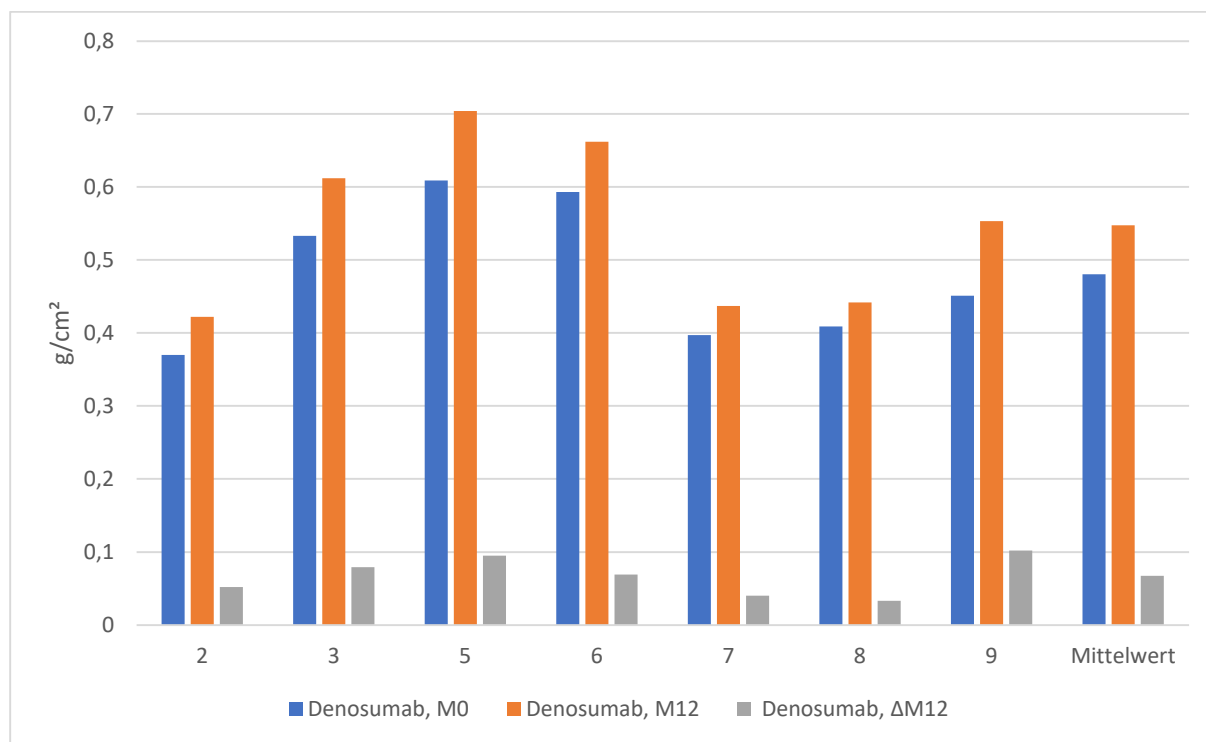


Abbildung 3 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Tabelle 6 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Match-Paar	Denosumab, M0 (g/cm ²)	Denosumab, M12 (g/cm ²)	Denosumab, ΔM12 (g/cm ²)
2	0,37	0,422	0,052
3	0,533	0,612	0,079
5	0,609	0,704	0,095
6	0,593	0,662	0,069

7	0,397	0,437	0,04
8	0,409	0,442	0,033
9	0,451	0,553	0,102
Mittelwert	0,480	0,547	0,067

In den Standardabweichungen zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der Knochenflächendichte um maximal 1,5 SD im Patientenpaar Nr. 9. Im Mittelwert zeigte sich ein Anstieg von 0,586.

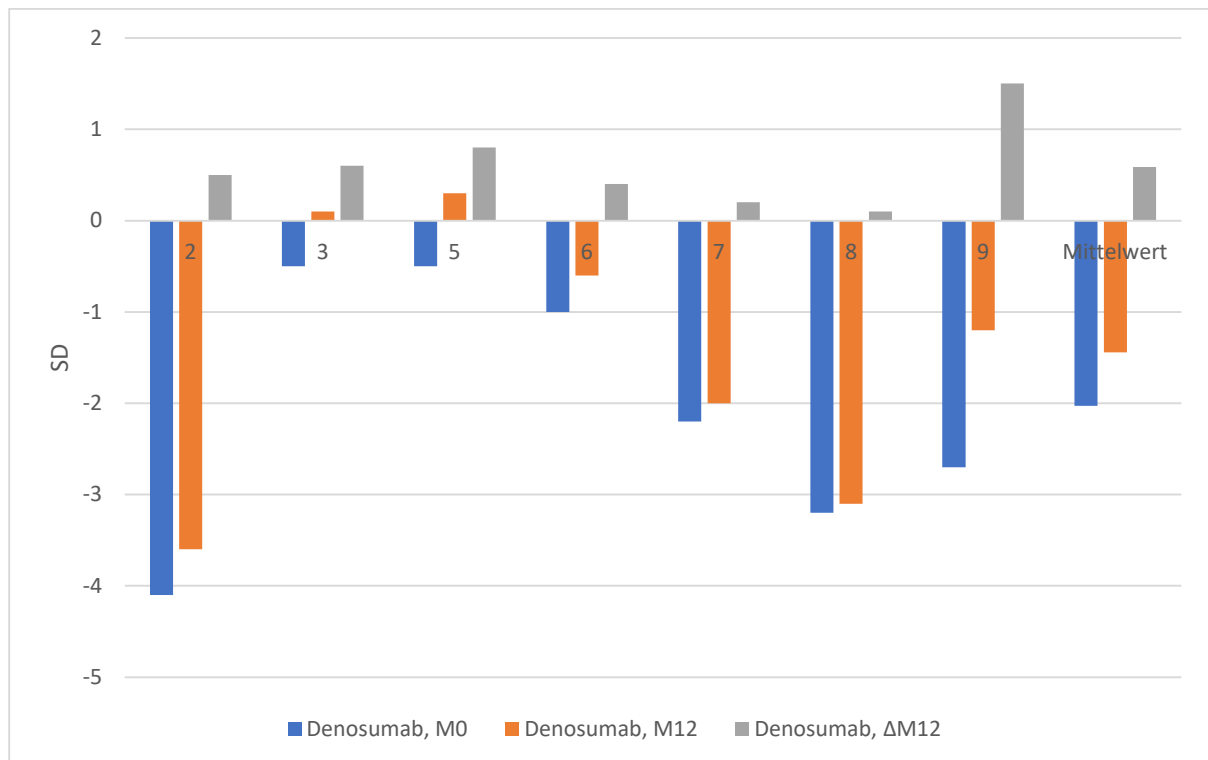


Abbildung 4 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 7 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Match-Paar	Denosumab, M0 (SD)	Denosumab, M12 (SD)	Denosumab, ΔM12 (SD)
2	-4,1	-3,6	0,5
3	-0,5	0,1	0,6
5	-0,5	0,3	0,8
6	-1	-0,6	0,4
7	-2,2	-2	0,2
8	-3,2	-3,1	0,1
9	-2,7	-1,2	1,5
Mittelwert	-2,029	-1,443	0,586

4.1.2. TBLH in der Therapie mit Neridronat

Aufgrund der durch das Alter der Patienten eingeschränkten Datenbasis war eine Auswertung von lediglich sechs Paaren möglich. Bei allen Patienten, mit Ausnahme des Patienten des Patientenpaares Nr. 2, zeigte sich ein Anstieg der Knochenflächendichte. Der maximale Anstieg der Knochenflächendichte betrug 0,112 g/cm² im Patientenpaar Nummer 5. Im Mittelwert der Therapie nach einem Jahr zeigte sich eine Verbesserung des TBLH um 0,042 g/cm² (8%).

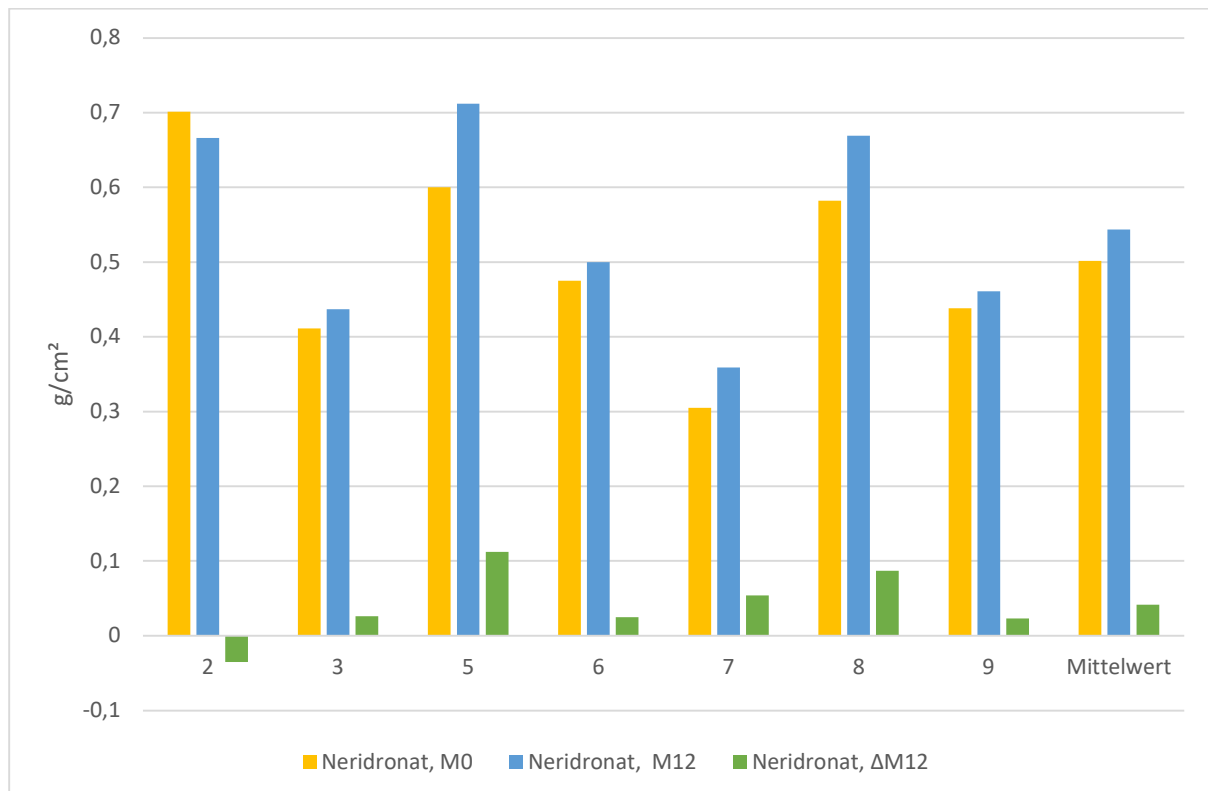


Abbildung 5 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 8 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr (M12) Therapie mit Neridronat im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Match-Paar	Neridronat, M0 (g/cm ²)	Neridronat, M12 (g/cm ²)	Neridronat, ΔM12 (g/cm ²)
2	0,701	0,666	-0,035
3	0,411	0,437	0,026
5	0,6	0,712	0,112
6	0,475	0,5	0,025
7	0,305	0,359	0,054
8	0,582	0,669	0,087

9	0,438	0,461	0,023
Mittelwert	0,502	0,543	0,042

Die Analyse der Standardabweichungen bei der Knochenflächendichte (TBLH) zeigt, dass bei den gematchten Paaren Nr. 2, 5, 7 und 8 eine Verbesserung zu verzeichnen ist. Die maximale Verbesserung beträgt 0,7 SD im Patientenpaar Nr. 8. Demgegenüber weisen die Patientenpaare 3, 6 und 9 eine Verschlechterung der Standardabweichung von jeweils -0,1 SD auf. Nach einem Jahr Therapie konnte im Mittelwert eine Verbesserung von 0,229 SD festgestellt werden.

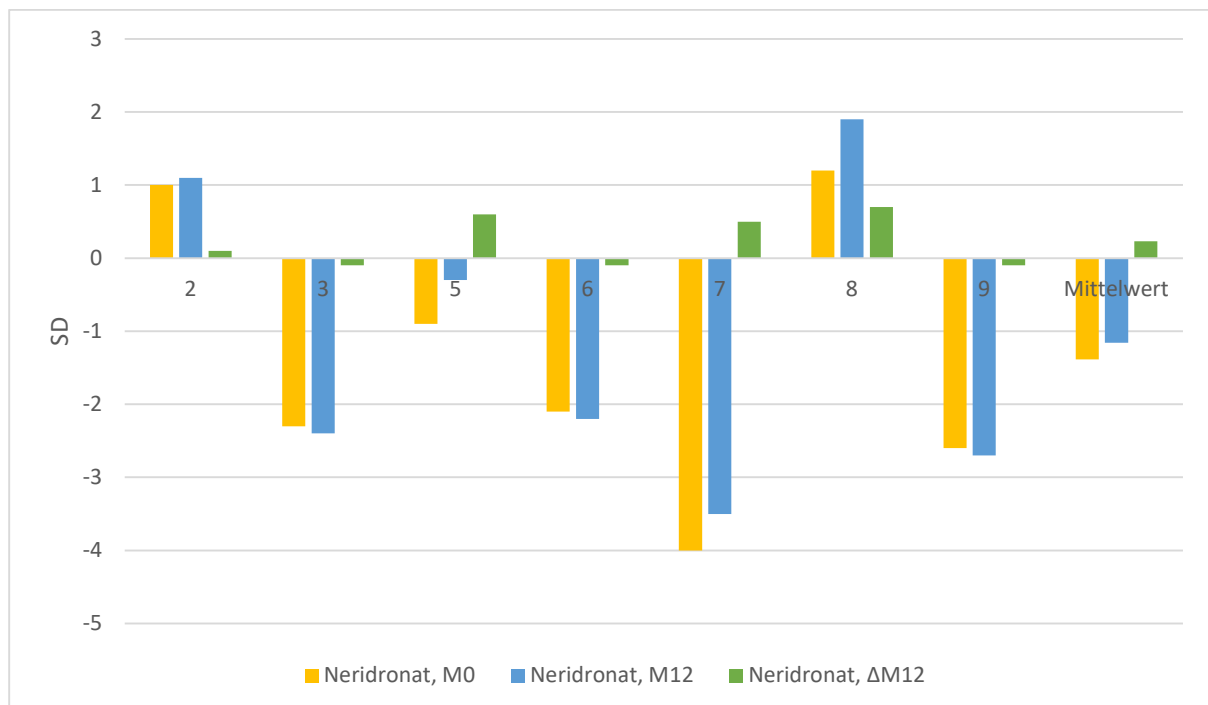


Abbildung 6 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 9 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr (M12) Therapie mit Neridronat im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Match-Paar	Neridronat, M0 (SD)	Neridronat, M12 (SD)	Neridronat, ΔM12 (SD)
2	1	1,1	0,1
3	-2,3	-2,4	-0,1
5	-0,9	-0,3	0,6
6	-2,1	-2,2	-0,1
7	-4	-3,5	0,5
8	1,2	1,9	0,7
9	-2,6	-2,7	-0,1
Mittelwert	-1,386	-1,157	0,229

4.1.3. Vergleich der einjährigen Therapie mit Denosumab und der Bisphosphonate

Die Ergebnisse der beiden Therapieformen wiesen einen positiven Effekt auf die Knochenflächendichte (TBLH) auf, wobei die Therapie mit Denosumab im Vergleich einen besseren Effekt zeigte. Nach einem Jahr Therapie zeigt sich in der Denosumab-Kohorte ein Anstieg von 0,067 g/cm² (14%) und 0,586 SD, während in der Neridronat-Therapie ein Anstieg von 0,042 g/cm² (8 %) und 0,23 SD zu verzeichnen war. Die Daten des Patientenpaares 1 aus der Neridronat-Kohorte sowie des Patientenpaares 4 aus der Denosumab-Kohorte sind aufgrund unvollständiger Angaben in die Auswertung nicht mit einbezogen worden.

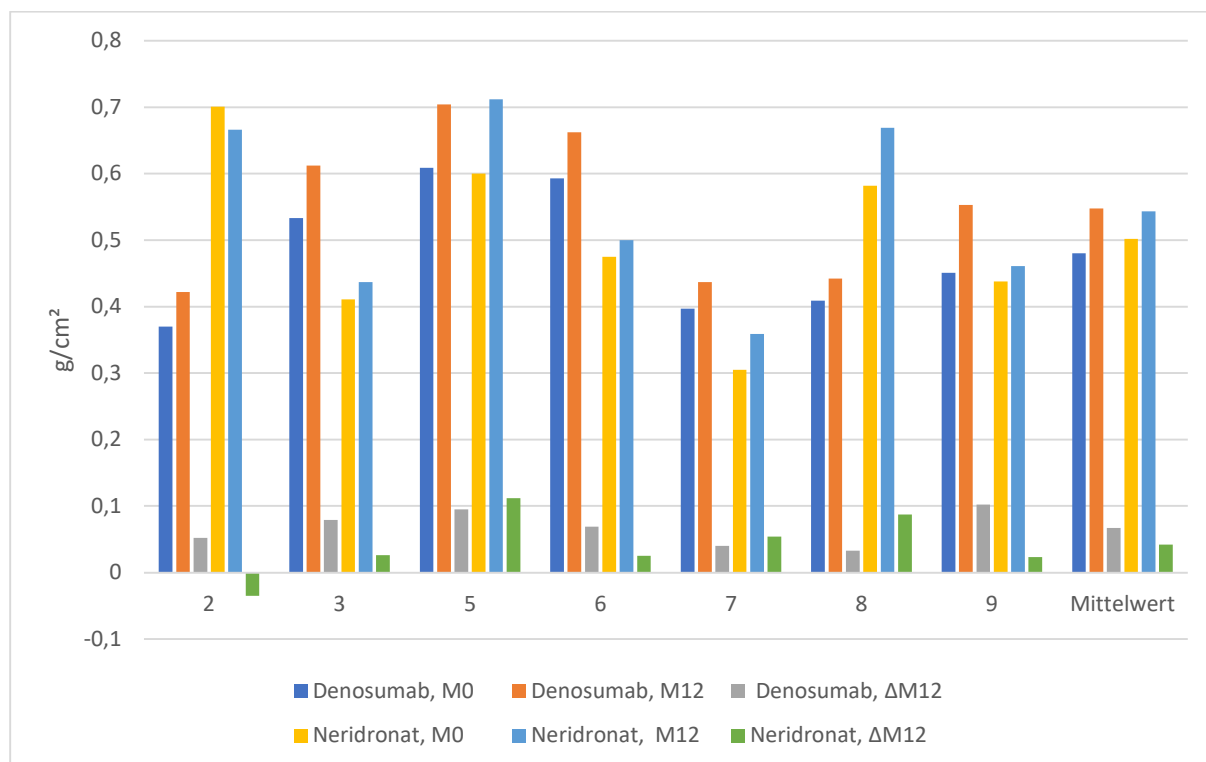


Abbildung 7 Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 10 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (g/cm ²)	Denosumab M12 (g/cm ²)	Denosumab ΔM12 (g/cm ²)	Neridronat M0 (g/cm ²)	Neridronat M12 (g/cm ²)	Neridronat ΔM12 (g/cm ²)
2	0,37	0,422	0,052	0,701	0,666	-0,035
3	0,533	0,612	0,079	0,411	0,437	0,026
5	0,609	0,704	0,095	0,6	0,712	0,112
6	0,593	0,662	0,069	0,475	0,5	0,025
7	0,397	0,437	0,04	0,305	0,359	0,054
8	0,409	0,442	0,033	0,582	0,669	0,087

9	0,451	0,553	0,102	0,438	0,461	0,023
Mittelwert	0,509	0,581	0,072	0,488	0,533	0,045

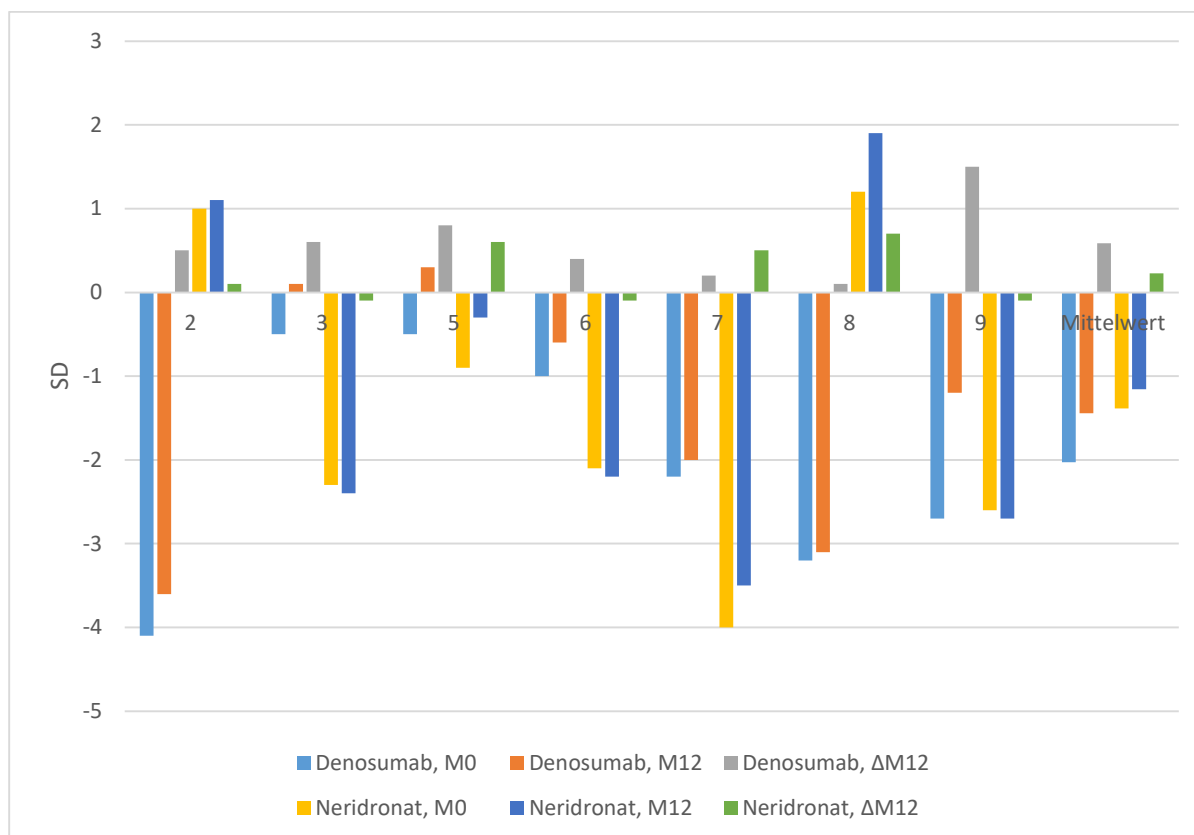


Abbildung 8 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 11 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab, M0 (SD)	Denosumab, M12 (SD)	Denosumab, ΔM12 (SD)	Neridronat, M0 (SD)	Neridronat, M12 (SD)	Neridronat, ΔM12 (SD)
2	-4,1	-3,6	0,5	1	1,1	0,1
3	-0,5	0,1	0,6	-2,3	-2,4	-0,1
5	-0,5	0,3	0,8	-0,9	-0,3	0,6
6	-1	-0,6	0,4	-2,1	-2,2	-0,1
7	-2,2	-2	0,2	-4	-3,5	0,5
8	-3,2	-3,1	0,1	1,2	1,9	0,7
9	-2,7	-1,2	1,5	-2,6	-2,7	-0,1
Mittelwert	-1,763	-1,163	0,6	-1,386	-1,157	0,229

4.2. Knochenflächendichte LWS nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

4.2.1. LWS in der Therapie mit Denosumab

Im Rahmen der Untersuchung der Knochenflächendichte an der LWS war es möglich, die Daten aller neun Patientengruppen auszuwerten. Bei acht der neun untersuchten Patientenpaare konnte ein Anstieg der Knochenflächendichte festgestellt werden. Ein Punkteverlust ist beim Patienten des Match-Paares Nummer 4 mit einem Wert von $-0,056 \text{ g/cm}^2$ zu verzeichnen. Bei den übrigen acht Patienten wurde ein Anstieg von maximal $0,158 \text{ g/cm}^2$ ermittelt. Nach einem Jahr Therapie konnte ein Anstieg des Mittelwerts von $0,966 \text{ g/cm}^2$ (19%) beobachtet werden.

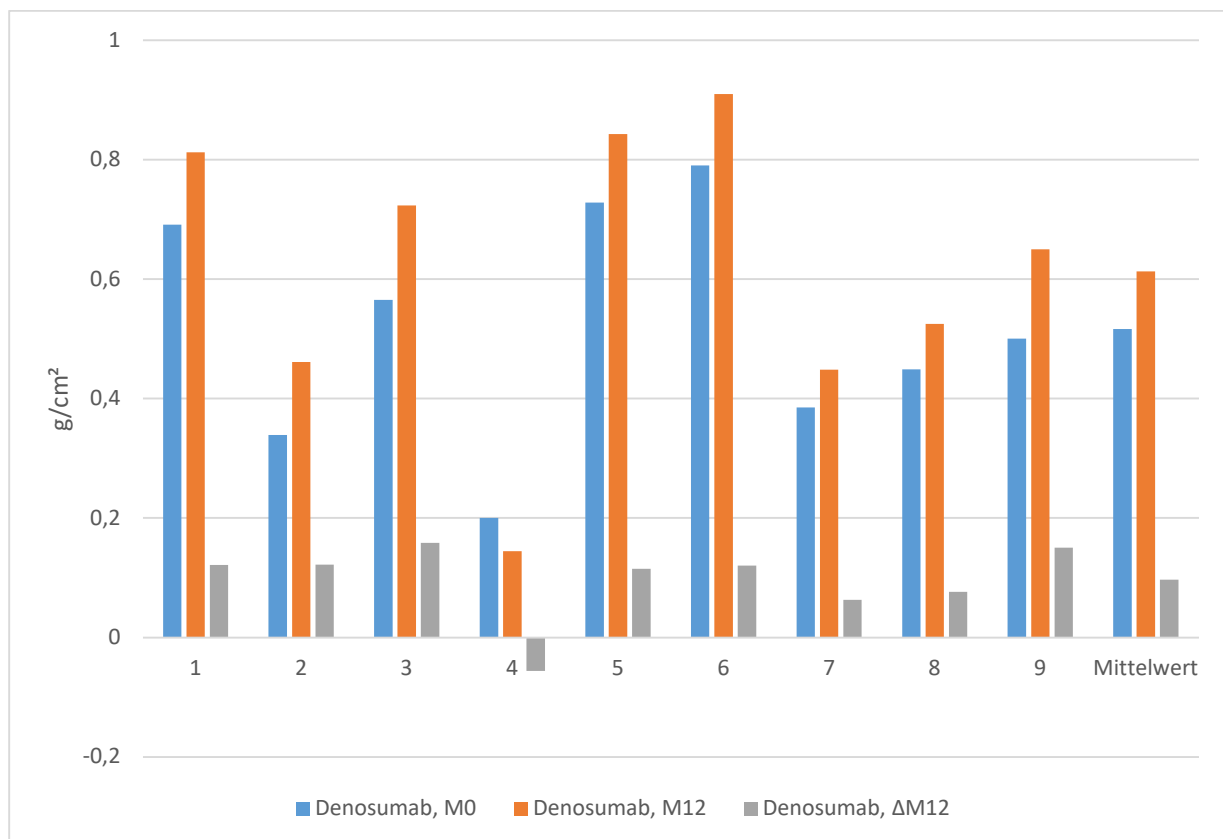


Abbildung 9 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 12 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab, M0 (g/cm ²)	Denosumab, M12 (g/cm ²)	Denosumab, ΔM12 (g/cm ²)
1	0,691	0,812	0,121
2	0,339	0,461	0,122
3	0,565	0,723	0,158
4	0,2	0,144	-0,056
5	0,728	0,843	0,115
6	0,79	0,91	0,12
7	0,385	0,448	0,063
8	0,449	0,525	0,076
9	0,5	0,65	0,15
Mittelwert	0,516	0,613	0,097

Im Rahmen der Auswertung der Standardabweichung wurde für das Patientenpaar Nr. 4 ein negativer Wert von -0,6 SD ermittelt. In den übrigen Patienten ließ sich ein Anstieg feststellen, wobei der Maximalwert bei 1,5 SD in den Patientenpaaren 3 und 9 lag. Nach einem Jahr Therapie konnte ein Anstieg des Mittelwerts von 0,977 beobachtet werden.

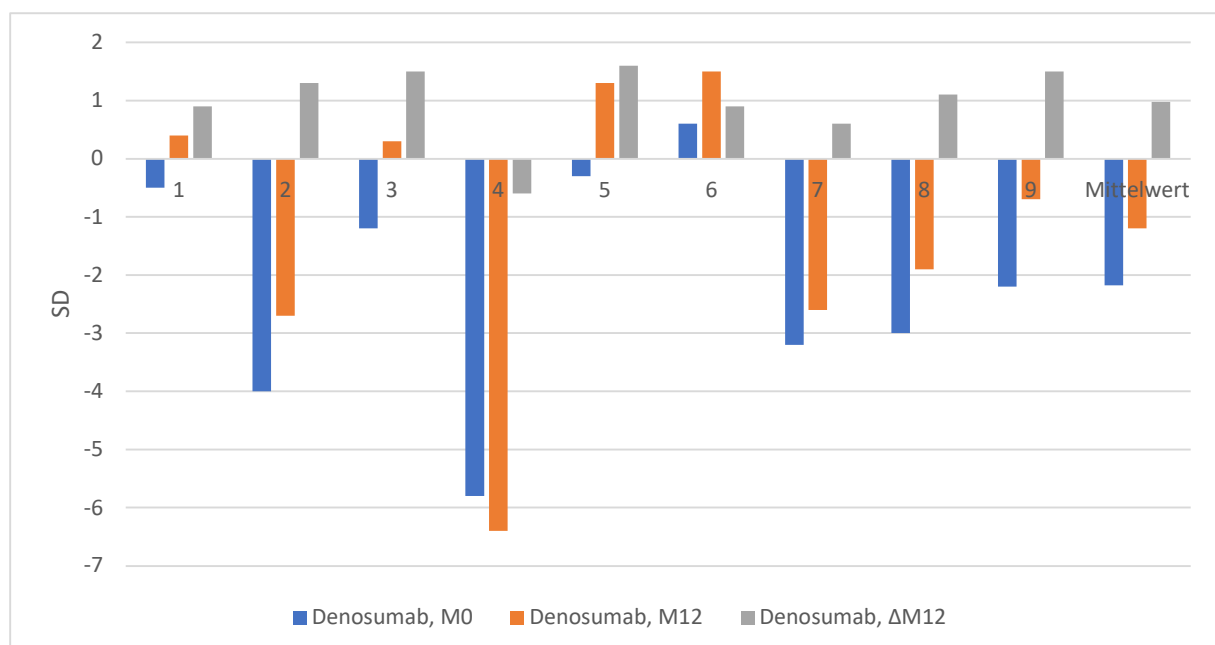


Abbildung 10 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 13 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab, M0 (SD)	Denosumab, M12 (SD)	Denosumab, Δ M12 (SD)
1	-0,5	0,4	0,9
2	-4	-2,7	1,3
3	-1,2	0,3	1,5
4	-5,8	-6,4	-0,6
5	-0,3	1,3	1,6
6	0,6	1,5	0,9
7	-3,2	-2,6	0,6
8	-3	-1,9	1,1
9	-2,2	-0,7	1,5
Mittelwert	-2,177	-1,2	0,977

4.2.2. LWS in der Therapie mit Neridronat

Innerhalb der Neridronatkohorte konnte bei sämtlichen Patientenpaaren ein Anstieg des Mittelwerts nach einem Jahr Therapie mit einem Maximalwert von 0,196 g/cm² im Patientenpaar Nummer 5 beobachtet werden. Der Mittelwert wies nach einem Jahr Therapie mit Neridronat einen Anstieg von 0,053 g/m auf, was einem Anstieg von 9% entspricht.

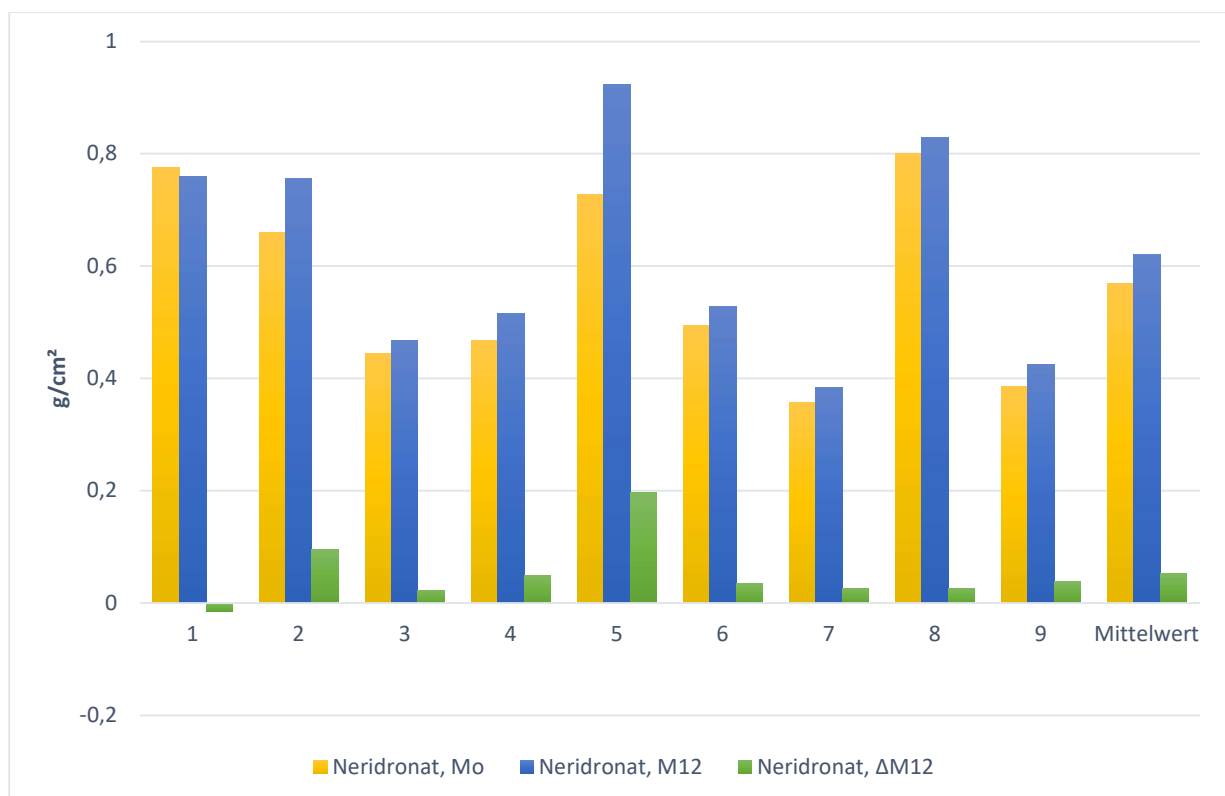


Abbildung 11 Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 14 Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Neridronat, M0 (g/cm ²)	Neridronat, M12 (g/cm ²)	Neridronat, Δ M12 (g/cm ²)
1	0,775	0,76	-0,015
2	0,66	0,755	0,095
3	0,445	0,467	0,022
4	0,467	0,516	0,049
5	0,728	0,924	0,196
6	0,494	0,529	0,035
7	0,357	0,384	0,027
8	0,801	0,828	0,027
9	0,386	0,424	0,038
Mittelwert	0,568	0,621	0,053

Nach einem Jahr Therapie mit Neridronat wurde bei Patientin aus dem Patientenpaar Nr. 2 ein maximaler Anstieg des Mittelwerts um maximal 1 SD beobachtet. Bei den Patientenpaaren 1 und 8 zeigte sich nach einem Jahr Therapie ein negativer Mittelwert von minimal -0,6 SD. Insgesamt kam es zu einem Anstieg des Mittelwerts um 0,2 SD.



Abbildung 12 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 15 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Neridronat, M0 (SD)	Neridronat, M12 (SD)	Neridronat, ΔM12 (SD)
1	-0,3	-0,9	-0,6
2	-0,1	0,9	1
3	-2,8	-2,7	0,1
4	-2	-1,5	0,5
5	0,9	1,3	0,4
6	-2,3	-2,1	0,2
7	-3,5	-3,5	0
8	2,2	2	-0,2
9	-3,6	-3,2	0,4
Mittelwert	-1,278	-1,078	0,2

4.2.3. Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten

In Bezug auf beide Therapieformen konnte nach einem Jahr Therapie ein Anstieg festgestellt werden. In der Gesamtbetrachtung weisen die Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, bessere Ergebnisse auf. Nach einem Jahr Therapie wurde bei Denosumab ein Anstieg des Mittelwerts um 0,965 g/cm² (19%) beobachtet, während in der Neridronat-Kohorte ein Verlust von 0,054 g/cm² (9%) zu verzeichnen war. Auch hinsichtlich der Standardabweichungen konnte in der Denosumab-Kohorte ein größerer Anstieg beobachtet werden. Der Anstieg im Mittelwert bei der Denosumabtherapie zeigte sich bei 0,977 SD und bei der Neridronatherapie bei 0,2 SD.

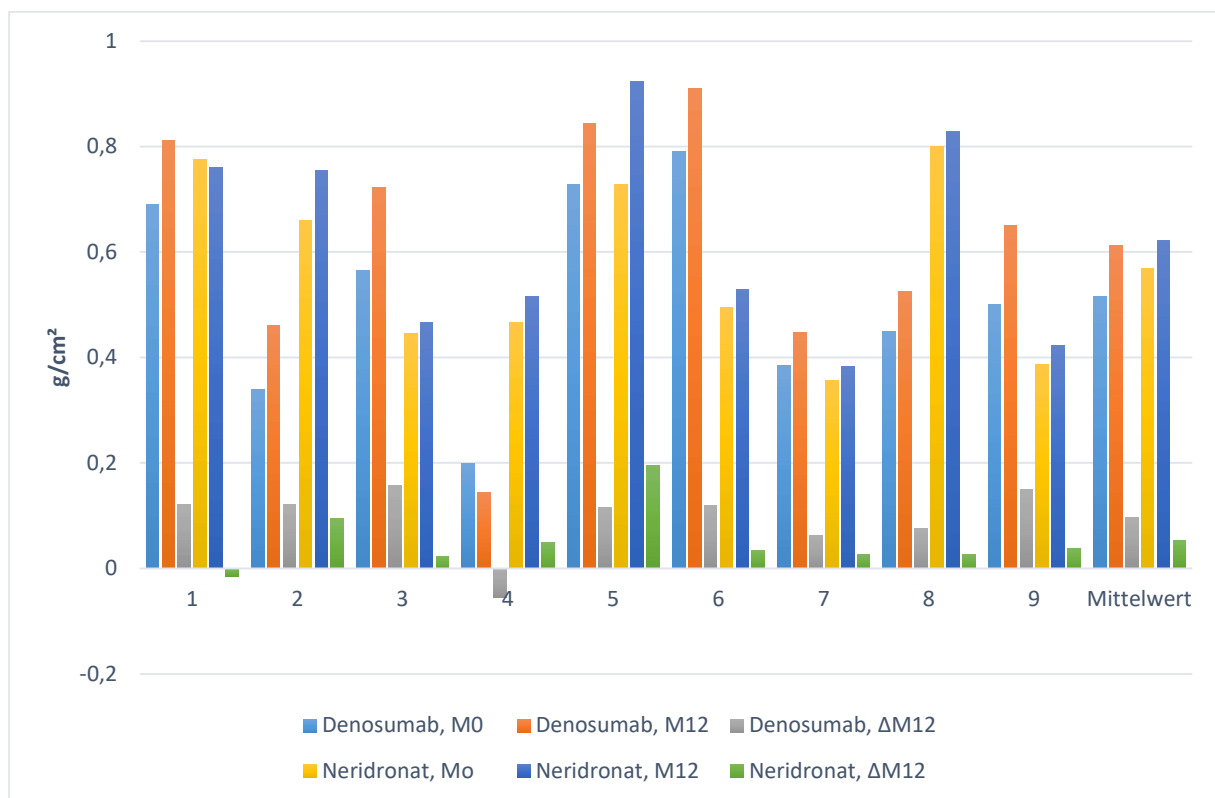


Abbildung 13 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 16 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (g/cm²)	Denosumab M12 (g/cm²)	Denosumab ΔM12 (g/cm²)	Neridronat M0 (g/cm²)	Neridronat M12 (g/cm²)	Neridronat ΔM12 (g/cm²)
1	0,691	0,812	0,121	0,775	0,76	-0,015
2	0,339	0,461	0,122	0,66	0,755	0,095
3	0,565	0,723	0,158	0,445	0,467	0,022
4	0,2	0,144	-0,056	0,467	0,516	0,049
5	0,728	0,843	0,115	0,728	0,924	0,196
6	0,79	0,91	0,12	0,494	0,529	0,035
7	0,385	0,448	0,063	0,357	0,384	0,027
8	0,449	0,525	0,076	0,801	0,828	0,027
9	0,5	0,65	0,15	0,386	0,424	0,038
Mittelwert	0,516	0,613	0,097	0,568	0,621	0,053

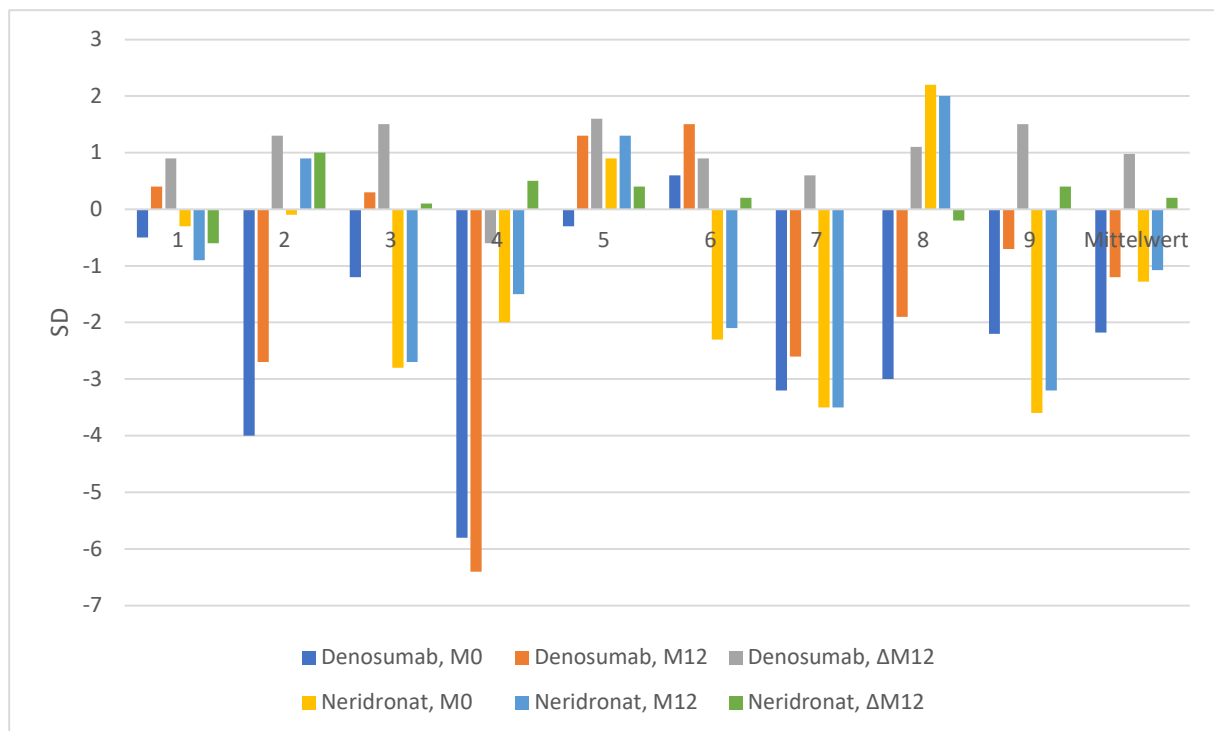


Abbildung 14 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 17 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (SD)	Denosumab M12 (SD)	Denosumab ΔM12 (SD)	Neridronat M0 (SD)	Neridronat M12 (SD)	Neridronat ΔM12 (SD)
1	-0,5	0,4	0,9	-0,3	-0,9	-0,6
2	-4	-2,7	1,3	-0,1	0,9	1
3	-1,2	0,3	1,5	-2,8	-2,7	0,1
4	-5,8	-6,4	-0,6	-2	-1,5	0,5
5	-0,3	1,3	1,6	0,9	1,3	0,4
6	0,6	1,5	0,9	-2,3	-2,1	0,2
7	-3,2	-2,6	0,6	-3,5	-3,5	0
8	-3	-1,9	1,1	2,2	2	-0,2
9	-2,2	-0,7	1,5	-3,6	-3,2	0,4
Mittelwert	-2,177	-1,2	0,977	-1,278	-1,078	0,2

4.3. COIN-Score nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

4.3.1. COIN-Score in der Therapie mit Denosumab

Nach einem Jahr Therapie konnte in der Denosumabgruppe ein Abfall des COIN-Scores um 18% auf einen Mittelwert von -3,375 Punkten beobachtet werden. Ein Absinken der Punktezahl

lässt demnach auf eine Verbesserung der Wirbelkörpermorphometrie schließen. Innerhalb der vorliegenden Untersuchungen konnten eine maximale Verbesserung von -14 Punkten im Patientenpaar Nummer 2 sowie eine maximale Verschlechterung von 5 Punkten im Patienten des Patientenpaares Nummer 4 festgestellt werden. Das Patientenpaar Nummer 5 musste aus der Analyse ausgeschlossen werden, da die Daten unvollständig waren.

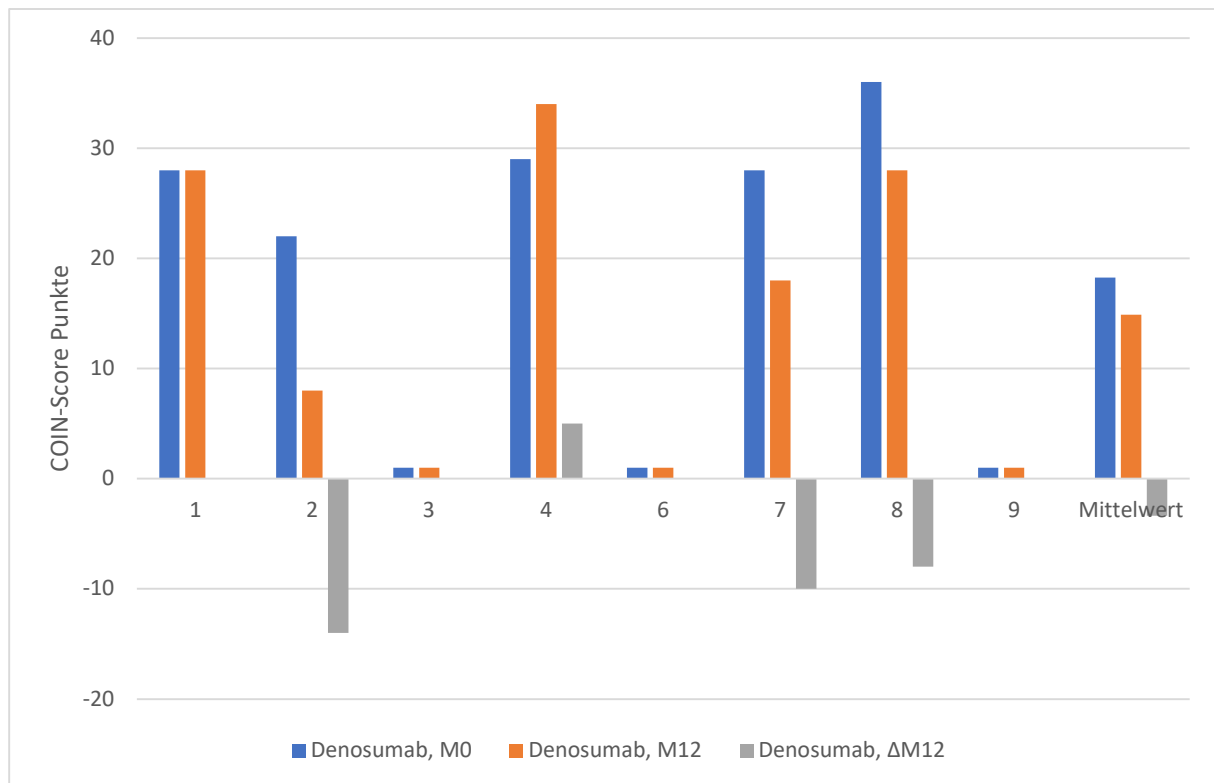


Abbildung 15 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 18 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab, M0 (Punkte)	Denosumab, M12 (Punkte)	Denosumab, ΔM12 (Punkte)
1	28	28	0
2	22	8	-14
3	1	1	0
4	29	34	5
6	1	1	0
7	28	18	-10
8	36	28	-8
9	1	1	0
Mittelwert	18,25	14,875	-3,375

4.3.2. COIN-Score in der Therapie mit Neridronat

In der vorliegenden Studie konnte ein Anstieg der Punkte im Mittelwert nach einem Jahr Therapie von 0,25 Punkten (0,94 %) beobachtet werden. Ein Anstieg der Punkte bedeutet jedoch einen negativen Effekt auf die Wirbelkörpermorphologie. Der maximale Anstieg nach einem Jahr betrug 17 Punkte bei dem Patientenpaar Nummer 1. Im Match-Paar 3 zeigt sich eine maximale Verbesserung mit einem Punktwert von -20 Punkten.

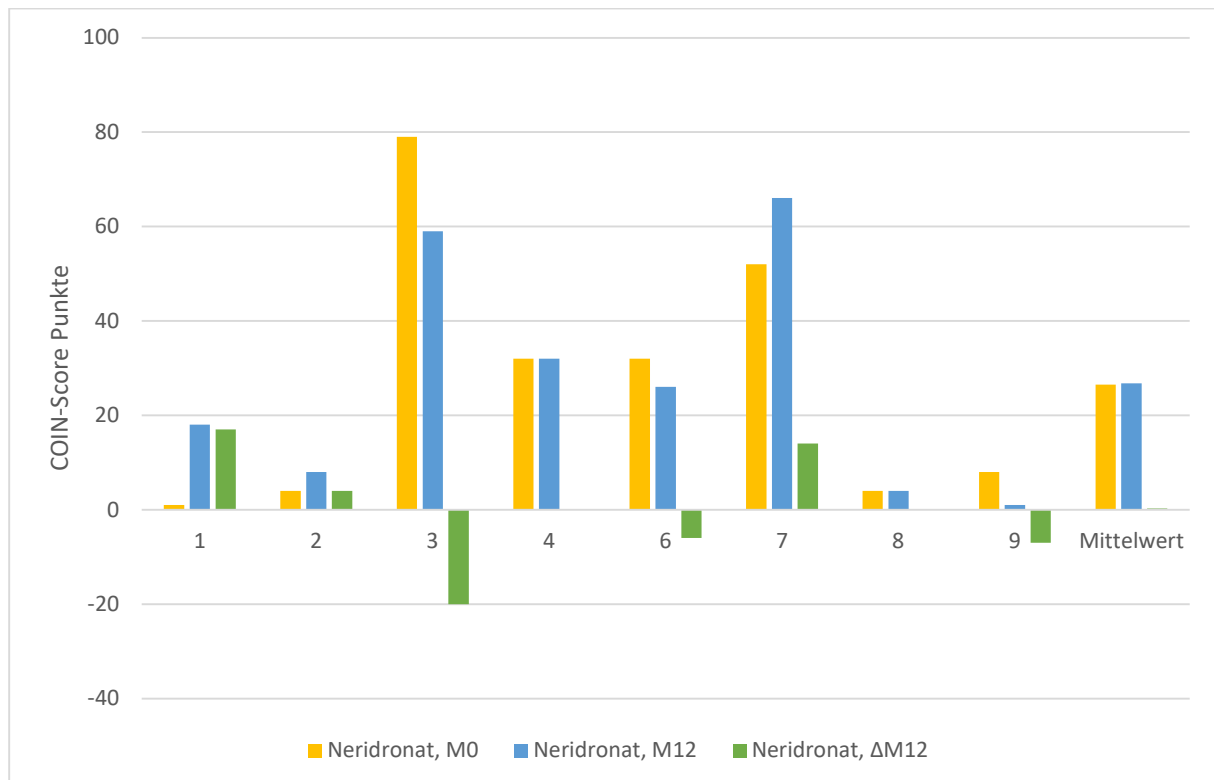


Abbildung 16 Die Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 19 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Neridronat, M0 (Punkte)	Neridronat, M12 (Punkte)	Neridronat, ΔM12 (Punkte)
1	1	18	17
2	4	8	4
3	79	59	-20
4	32	32	0
6	32	26	-6
7	52	66	14
8	4	4	0

9	8	1	-7
Mittelwert	26,5	26,75	0,25

4.3.3. Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten

Im Mittelwert bei der Behandlung mit Neridronat lässt sich eine leichte positive Tendenz von 0,25 Punkten erkennen. Demgegenüber zeigte sich in der Denosumabtherapie ein negativer Wert von -3,375 Punkten. In der Konsequenz lässt sich in der Denosumabkohorte ein positiver Effekt auf die Wirbelkörpermorphologie und in der Neridronatkohorte ein negativer Effekt beobachtet.

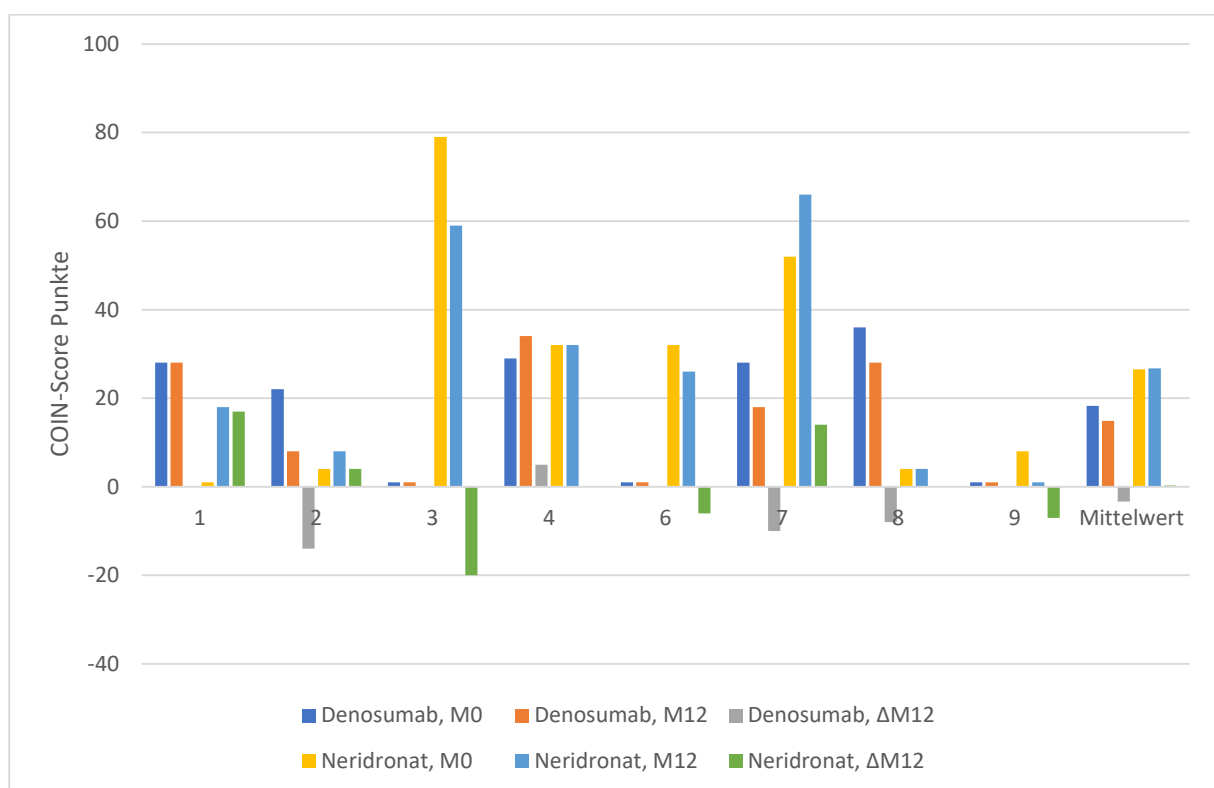


Abbildung 17 Die Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 20 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (Punkte)	Denosumab M12 (Punkte)	Denosumab ΔM12 (Punkte)	Neridronat M0 (Punkte)	Neridronat M12 (Punkte)	Neridronat ΔM12 (Punkte)
1	28	28	0	1	18	17
2	22	8	-14	4	8	4
3	1	1	0	79	59	-20
4	29	34	5	32	32	0

6	1	1	0	32	26	-6
7	28	18	-10	52	66	14
8	36	28	-8	4	4	0
9	1	1	0	8	1	-7
Mittelwert	18,25	14,875	-3,375	26,5	26,75	0,25

4.4. Gross Motor Function Measure (GMFM) nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

4.4.1. Gross Motor Function Measure (GMFM) in der Therapie mit Denosumab

Im Rahmen der GMFM-Messung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab konnte einen Anstieg des Mittelwerts um 4,9 Punkten (6%) beobachtet werden. Eine Differenz konnte bei den Patienten aus den Match-Paaren 1 und 5 nicht verzeichnen. Der maximale Anstieg der Punkte belief sich auf 14,5 Punkte beim Patienten aus dem Match-Paar Nummer 8.

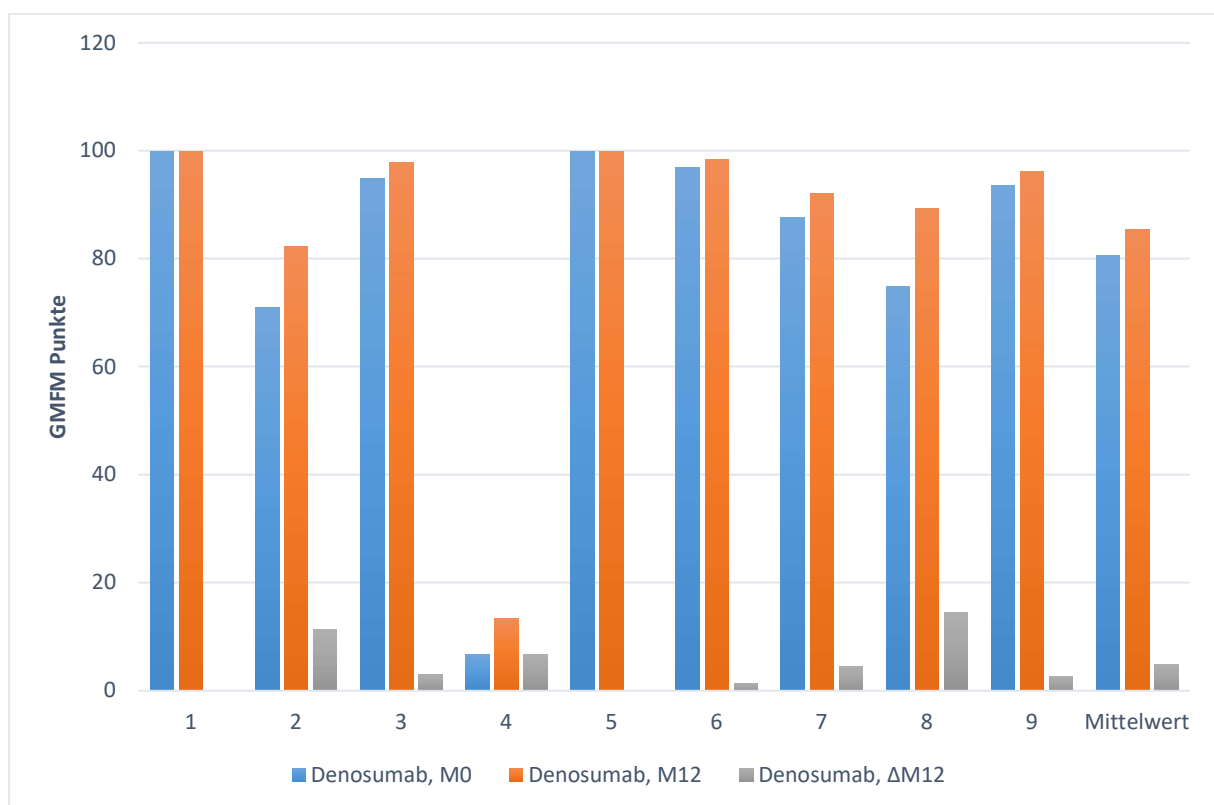


Abbildung 18 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 21 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab, M0 (Punkte)	Denosumab, M12 (Punkte)	Denosumab, Δ M12 (Punkte)
1	100	100	0
2	71	82,3	11,3
3	94,8	97,8	3
4	6,6	13,3	6,7
5	100	100	0
6	97	98,4	1,4
7	87,6	92,1	4,5
8	74,8	89,3	14,5
9	93,5	96,2	2,7
Mittelwert	80,589	85,489	4,9

4.4.2. Gross Motor Function Measure (GMFM) in der Therapie mit Bisphosphonaten

Im Rahmen der GMFM-Testung nach einem Jahr Therapie konnte ein Verlust von insgesamt -7,2 Punkten (8 %) festgestellt werden. Den höchsten Punkteverlust verzeichnete das Therapiepaar 7 mit einem Verlust von 46 Punkten. Der maximale Anstieg wurde in Therapiepaar 9 mit einem Wert von 13,2 Punkten beobachtet.



Abbildung 19 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 22 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Neridronat, M0 (Punkte)	Neridronat, M12 (Punkte)	Neridronat, ΔM12 (Punkte)
1	99,1	98,1	-1
2	95	93,3	-1,7
3	60,7	66	5,3
4	87	87	0
5	100	100	0
6	86,4	52	-34,4
7	69	23	-46
8	99,2	99	-0,2
9	86,8	100	13,2
Mittelwert	87,022	79,822	-7,2

4.4.3. GMFM im Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten

Nach einem Jahr wurde im Mittelwert bei der Denosumab-Gruppe ein Anstieg von 4,9 Punkten (6%) und bei der Neridronat-Gruppe ein Punkteverlust von -7,2 Punkten (8%) festgestellt. In der Konsequenz lässt sich festhalten, dass die mit Denosumab behandelten Patienten im Vergleich bessere Ergebnisse aufweisen.

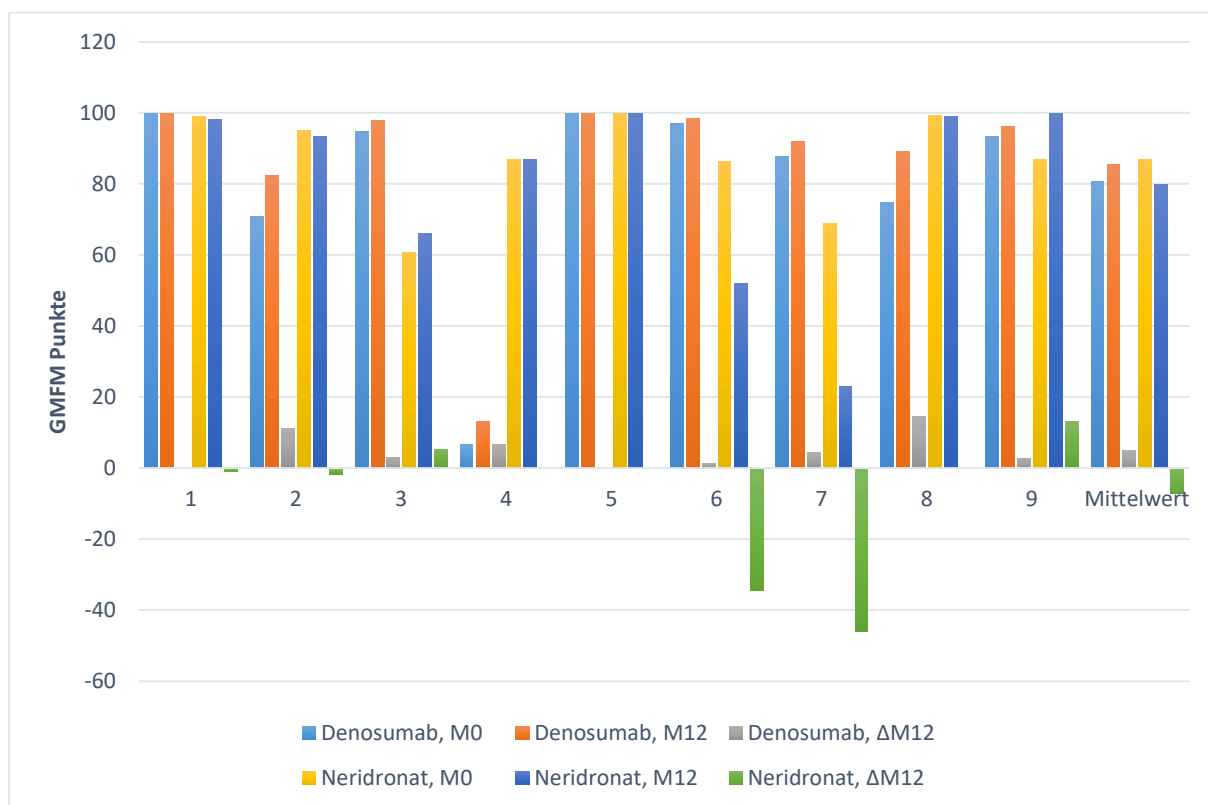


Abbildung 20 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 23 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (Punkte)	Denosumab M12 (Punkte)	Denosumab ΔM12 (Punkte)	Neridronat M0 (Punkte)	Neridronat M12 (Punkte)	Neridronat ΔM12 (Punkte)
1	100	100	0	99,1	98,1	-1
2	71	82,3	11,3	95	93,3	-1,7
3	94,8	97,8	3	60,7	66	5,3
4	6,6	13,3	6,7	87	87	0
5	100	100	0	100	100	0
6	97	98,4	1,4	86,4	52	-34,4
7	87,6	92,1	4,5	69	23	-46
8	74,8	89,3	14,5	99,2	99	-0,2

9	93,5	96,2	2,7	86,8	100	13,2
Mittelwert	80,589	85,489	4,9	87,022	79,822	-7,2

4.5. BAMF nach einjähriger Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab

4.5.1. BAMF in der Therapie mit Denosumab

Die Ergebnisse der BAMF-Untersuchung zeigen, dass der Mittelwert in der Denosumabtherapie um 0,67 Punkte gestiegen ist. Bei den Patientenpaaren 2 und 4 wurde ein maximaler Anstieg des BAMFs von 2 Punkten beobachtet. Bei den Patientenpaaren 1, 5, 6, 7 und 9 hingegen konnte nach einem Jahr keine Differenz im Mittelwert festgestellt werden.

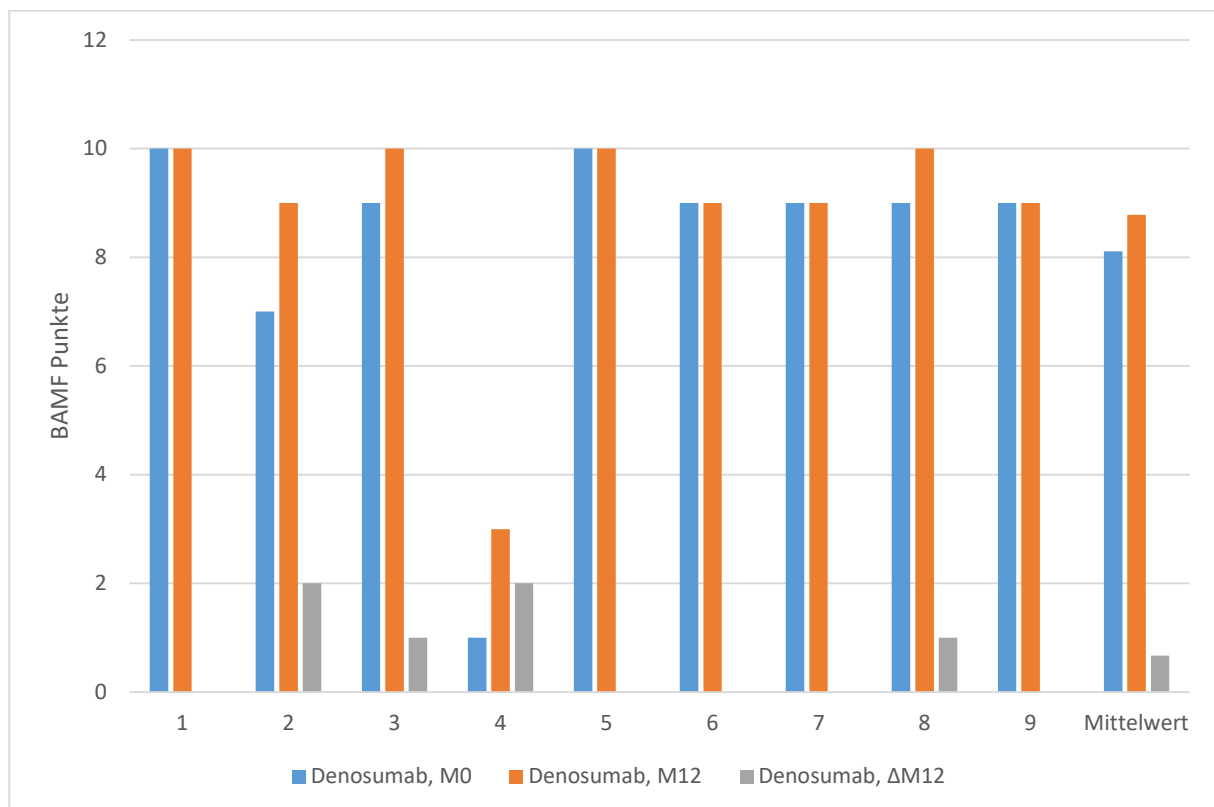


Abbildung 21 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 24 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (Punkte)	Denosumab M12 (Punkte)	Denosumab ΔM12 (Punkte)
1	10	10	0
2	7	9	2
3	9	10	1
4	1	3	2
5	10	10	0

6	9	9	0
7	9	9	0
8	9	10	1
9	9	9	0
Mittelwert	8,11	8,78	0,67

4.5.2. BAMF in der Therapie mit Bisphosphonaten

In der Bisphosphonat-Kohorte ließ sich nach einem Jahr Therapie ein leichter Punktverlust im Mittelwert von -0,33 Punkten (-4%) beobachten. Bei der Mehrheit der Patienten konnte keine Differenz im Mittelwert nach einem Jahr Therapie festgestellt werden. Eine Ausnahme bilden der Patient aus dem Match-Paar Nummer 6, bei dem ein negativer Wert von -4 Punkten ermittelt wurde, sowie der Patient aus dem Match- Paar Nummer 9, bei dem ein positiver Wert von 0,5 Punkten registriert wurde.



Abbildung 22 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 25 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Neridronat M0 (Punkte)	Neridronat M12 (Punkte)	Neridronat ΔM12 (Punkte)
1	10	10	0

2	10	10	0
3	7	7	0
4	9	9	0
5	10	10	0
6	9	5	-4
7	7	7	0
8	10	10	0
9	9	10	1
Mittelwert	9	8,667	-0,333

4.5.3. BAMF im Vergleich der Therapie mit Denosumab und den Bisphosphonaten

In einer vergleichenden Analyse konnte nach einem Jahr Therapie mit Denosumab ein positiver Effekt von 0,68 Punkten und in der Behandlung mit Neridronat ein negativer Effekt von -0,33 Punkten verzeichnet werden. Somit zeigt sich nur bei den Patienten der Denosumab-Kohorte ein Anstieg der Leistung im BAMF.

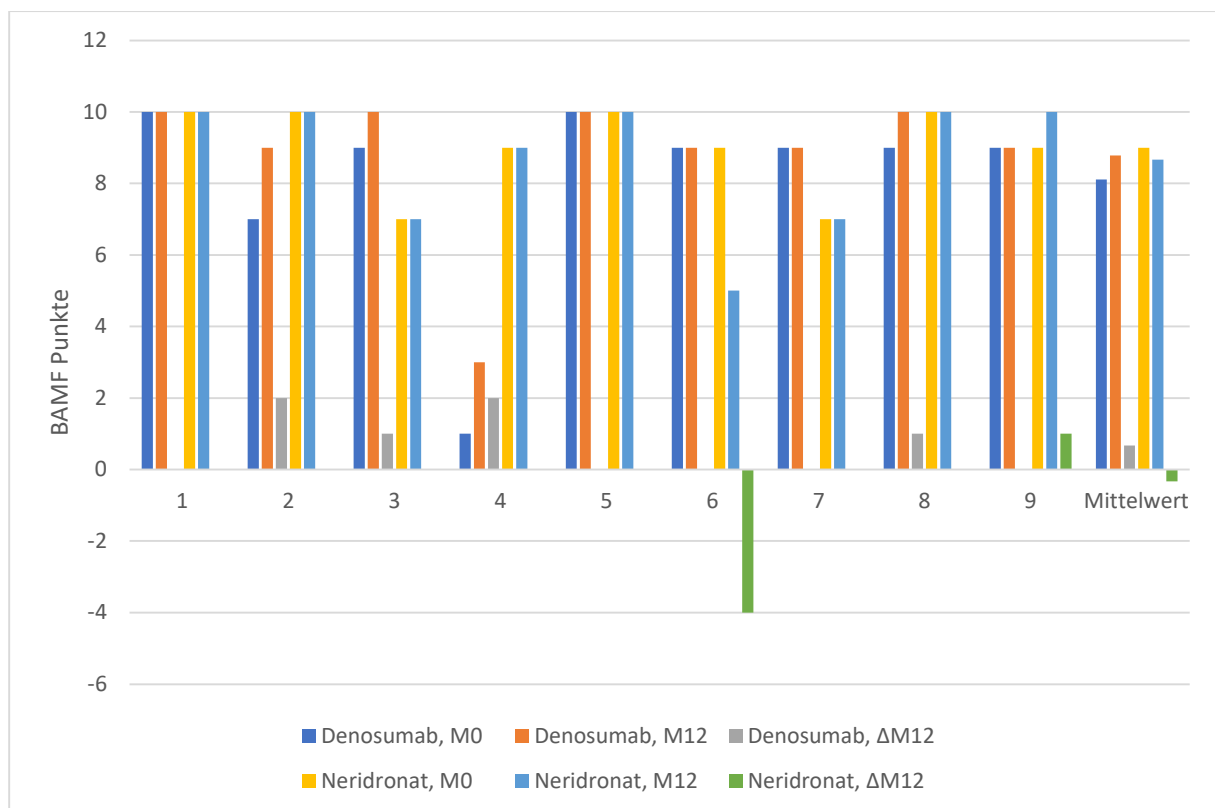


Abbildung 23 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 26 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Match-Paar	Denosumab M0 (Punkte)	Denosumab M12 (Punkte)	Denosumab Δ M12 (Punkte)	Neridronat M0 (Punkte)	Neridronat M12 (Punkte)	Neridronat Δ M12 (Punkte)
1	10	10	0	10	10	0
2	7	9	2	10	10	0
3	9	10	1	7	7	0
4	1	3	2	9	9	0
5	10	10	0	10	10	0
6	9	9	0	9	5	-4
7	9	9	0	7	7	0
8	9	10	1	10	10	0
9	9	9	0	9	10	1
Mittelwert	8,11	8,78	0,67	9	8,666	-0,333

4.6. Zusammenfassende Darstellung der Mittelwertdifferenzen

Die Zusammenfassende Darstellung der Mittelwertdifferenzen nach einem Jahr belegt, dass die Patienten aus der Denosumab-Kohorte in sämtlichen Kategorien – Knochenflächendichte TBLH, Knochenflächendichte LWS, COIN-Score, GMFM-Test sowie dem BAMF-Test – bessere Resultate erzielten als die Patienten aus der Neridronat-Kohorte. Im Rahmen der Evaluierung des COIN-Scores, des GMFM-Tests sowie der BAMF-Testung konnte eine Verschlechterung im Zuge der Therapie mit Neridronat nach einem Jahr festgestellt werden.

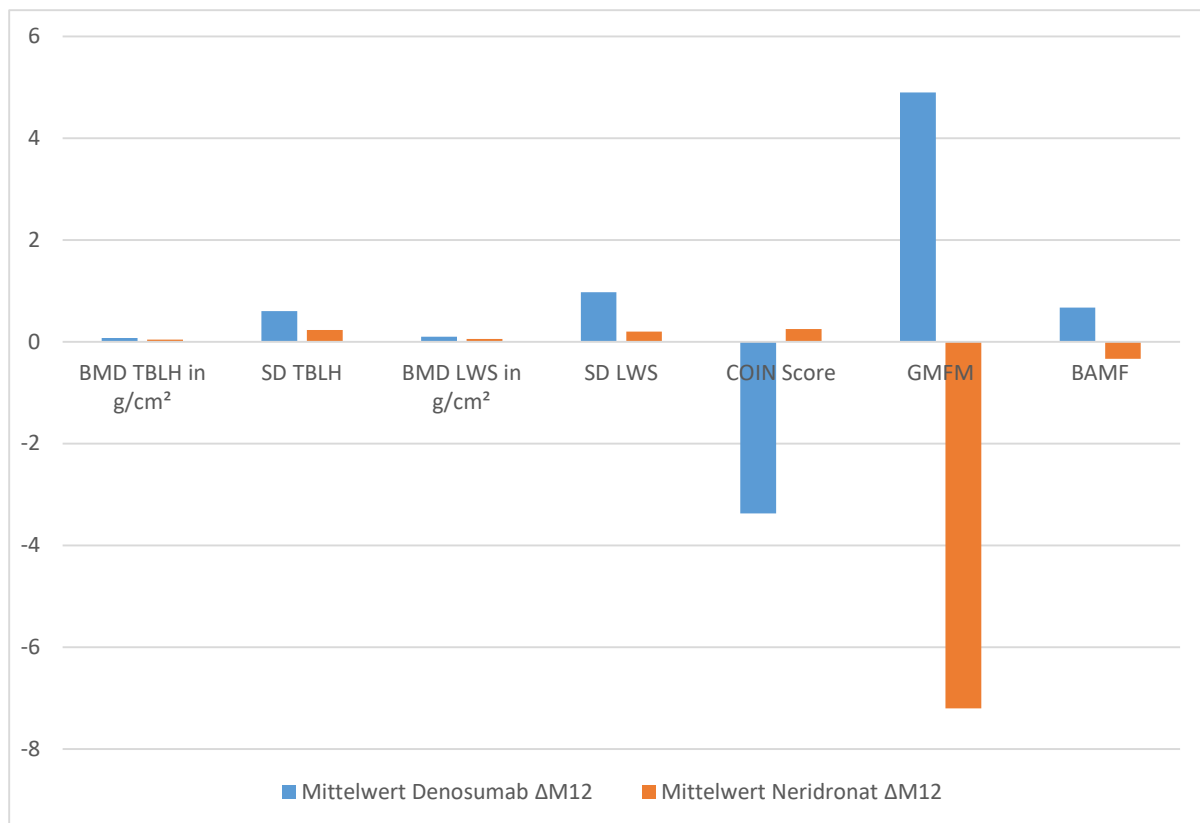


Abbildung 24 Die folgende Abbildung präsentiert eine zusammenfassende Übersicht über die Differenz der Mittelwerte der Therapien nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

Tabelle 27 Die folgende Abbildung präsentiert eine zusammenfassende Übersicht über die Differenz der Mittelwerte der Therapien nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.

	Denosumab ΔM12 (Mittelwert)	Neridronat ΔM12 (Mittelwert)
BMD TBLH (g/cm²)	0,072	0,045
TBLH (SD)	0,6	0,23
BMD LWS (g/cm²)	0,097	0,053
LWS (SD)	0,977	0,2
COIN Score (Punkte)	-3,375	0,25
GMFM (Punkte)	4,9	-7,2
BAMF (Punkte)	0,67	-0,333

5. Diskussion

Es ist bislang nur eine vergleichbare Studie bekannt, welche die Effektivität des monoklonalen Antikörpers Denosumab und Bisphosphonate in der Therapie bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta untersucht⁵². Der Einsatz der beiden Medikamente ist in Deutschland bislang nur „off label“ zugelassen. Im Rahmen dieser Studie erfolgt ein Vergleich der Wirksamkeit in den Bereichen der Knochenflächendichte des Ganzkörpers, der Lendenwirbelsäule, des COIN-Scores sowie der physiotherapeutischen Testungen BAMF und GMFM.

5.1. Beantwortung der Forschungsfrage

5.1.1. Knochenflächendichte TBLH

Wie wirkt sich die Therapie mit Denosumab oder mit Bisphosphonaten auf die Knochenflächendichte TBLH aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

Zur Beantwortung dieser Frage standen lediglich sieben Patientenpaare zur Verfügung. Da zwei der neun Patientenpaare aufgrund fehlender Daten von einzelnen Patienten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden.

Bei allen Patienten konnte nach einem Jahr Therapie mit Denosumab ein Anstieg der Knochenflächendichte um 14% festgestellt werden. Es konnte eine positive Differenz des Mittelwerts von 0,067 g/cm² nach einem Jahr Therapie beobachtet werden. Auch in einer Studie bei postmenopausalen Frauen konnte dieser positive Effekt bei Denosumabtherapie nachgewiesen werden, wobei hier eine Placebogruppe als Vergleichsgruppe diente⁵³.

Unter der Therapie mit Neridronat kam es ebenfalls bei allen Patienten, die ein Jahr lang mit Neridronat behandelt wurden, zu einer Zunahme der Knochenflächendichte (BMD), mit Ausnahme des Patientenpaares Nummer 2, bei dem eine Abnahme der BMD um 0,036 g/cm² zu verzeichnen war. Insgesamt konnte jedoch ein positiver Trend im Mittelwert der Differenz der Therapie nach einem Jahr mit einer BMD von 0,042 g/cm² beobachtet werden, was einer Verbesserung der Knochenflächendichte um 8% entspricht. Auch in einer Studie mit 26 Kindern mit OI Typ III und IV wurde nach einjähriger intravenöser Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronat eine Zunahme der TBLH – BMD um 8,8% beobachtet. Auch hier zeigten sich somit ähnliche Ergebnisse⁵⁴.

Die Auswertung der Daten zeigt, dass sich bei beiden Therapieformen nach einem Jahr ein Anstieg der Knochenflächendichte feststellen lässt. Allerdings konnte in der Therapie mit Denosumab ein besseres Resultat beobachtet werden als in der Therapie mit Bisphosphonaten. Der Unterschied beträgt 0,25 g/cm² und 0,59 SD.

5.1.2. Knochenflächendichte LWS

Wie wirkt sich die Therapie mit Bisphosphonaten und mit Denosumab auf die Knochenflächendichte der Lendenwirbelsäule (LWS) aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

Die Therapie mit Denosumab zeigte nach einem Jahr einen positiven Mittelwert der Differenz von 0,097 g/cm², was einem Anstieg von 19% entspricht. Im z-Score der Knochendichtemessung manifestierte sich sogar ein Anstieg von 0,98 SD. In einer über zwei Jahre durchgeführten Studie an zwei erwachsenen Frauen und einem 14-jährigen Mädchen

konnte ebenfalls ein Anstieg der Knochenflächendichte der Lendenwirbelsäule verzeichnet werden⁵⁵.

Im Rahmen der Therapie mit Bisphosphonaten konnte im Bereich der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie ein Anstieg von 9% oder 0,053 g/cm² beobachtet werden. Des Weiteren konnte ein Unterschied von 0,2 SD in den Standardabweichungen nach einem Jahr Therapie beobachtet werden. In einer weiteren Studie, in der 94 Patienten über den Zeitraum von einem Jahr mit dem oralen Bisphosphonat Residronat behandelt wurden, konnte ein Anstieg der BMD um 16,3% beobachtet werden⁵⁶. In einer weiteren Studie mit dem Bisphosphonat Pamidronat konnte bei Patienten mit OI Typ III und IV über den Zeitraum der einjährigen Behandlung ein stetiger Anstieg der Knochenflächendichte beobachtet werden, wobei ein Anstieg über den Beobachtungszeitraum hinaus nicht nachgewiesen werden konnte⁵⁷.

In der Konsequenz konnte bei denjenigen Patienten, die mit Denosumab behandelt worden waren, ein besseres Ergebnis festgestellt werden, als bei Patienten die Bisphosphonate erhielten. Bei einer Steigerung der Knochenflächendichte bei den Denosumabpatienten um 0,097 g/cm² und bei den Neridronatpatienten um 0,053 g/cm² kann ein deutlich besseres Ergebnis in der Denosumabpatientenkohorte, nahezu doppelt so hoch wie in der Neridronatpatientenkohorte verzeichnet werden.

Diese Resultate bestätigen die Befunde anderer Studien. So konnte in einer Studie bei postmenopausalen Frauen nach einem Jahr Therapie eine signifikante Zunahme der Knochenflächendichte bei den Patientinnen, die mit Denosumab behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die mit dem oralen Bisphosphonat Alendronat behandelt wurden, beobachtet werden⁵⁸.

In einer Metaanalyse konnte bei postmenopausalen Frauen, die mit Denosumab oder einem der Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat oder Residronat behandelt wurden, ein deutlicher Anstieg der Knochenflächendichte im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet werden. Allerdings zeigte sich hier eine weniger effektive Verbesserung der Knochenflächendichte im Vergleich zur Bisphosphonatgruppe⁵⁹.

In einer weiteren Metaanalyse mit 5.361 Patienten, die mit Denosumab oder Bisphosphonaten bei Osteoporose behandelt wurden, konnte ebenfalls eine deutliche bessere Knochendichte bei den Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, festgestellt werden⁶⁰.

5.1.3. Wirbelkörpermorphometrie COIN Score

Wie wirkt sich die Therapie mit Bisphosphonaten und mit Denosumab auf die Wirbelkörpermorphometrie, gemessen durch den COIN- Score aus und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

Bei den Patienten der Denosumab-Kohorte konnte eine Verbesserung des COIN-Scores um -3,375 Punkte bzw. 18,24% beobachtet werden. In der Literaturrecherche konnten bisher keine Studien gefunden werden, die den COIN-Score bei anderen Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, evaluiert haben.

In der Patientenkohorte, die mit Bisphosphonaten behandelt wurde, musste eine Verschlechterung um 0,25 Punkte (0,94%) beobachtet werden. Das Resultat zeigt somit ein negatives Ergebnis hinsichtlich der Wirbelkörpermorphometrie. In anderen Studien konnte jedoch ein positiver Effekt der Bisphosphonattherapie auf die Wirbelkörpermorphometrie nachgewiesen werden. Ein positiver Effekt zeigte sich in einer Studie, in der Kinder mit OI mit dem Bisphosphonat Pamidronat behandelt wurden⁶¹. In einer weiteren Studie, in der 28 Patienten verglichen wurden, von denen die eine Kohorte mit Pamidronat und die andere mit Neridronat behandelt wurde, konnte ebenfalls ein positiver Effekt nachgewiesen werden⁶².

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte ein verbessertes Ergebnis der Denosumab-Patientengruppe im Bereich des COIN-Scores beobachtet werden. Die Auswertung der in unserer Studie untersuchten Patienten zeigt, dass die Behandlung mit Neridronat kaum einen Effekt auf die Wirbelkörpermorphometrie hat. Die Therapie mit Denosumab führte jedoch zu einer Verbesserung des COIN-Scores nach einem Jahr.

5.1.4. Gross Motor Function Measure (GMFM)

Welche Auswirkungen hat die Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab auf die Ergebnisse der physiotherapeutischen GMFM-Testung und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

In der Neridronatkohorte konnte man im „Gross Motor Function Measure“ nach einem Jahr Therapie eine Verschlechterung beobachten, die sich in einer Differenz des Mittelwerts von 7,2 Punkten äußerte, was eine Abnahme von 8% entspricht. In der Denosumabkohorte hingegen konnte eine Verbesserung des GMFM festgestellt werden, die sich in einem Anstieg des Mittelwerts nach einem Jahr Therapie um 4,9 Punkte (6%) manifestierte. Dies lässt den Schluss zu, dass die Denosumabkohorte bessere Ergebnisse erzielen konnte. Im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche konnten keine vergleichbaren Studien zum GMFM gefunden werden.

5.1.5. Brief Assessment of Motor Function (BAMF)

Welche Auswirkungen hat die Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab auf die Ergebnisse der physiotherapeutischen BAMF-Testung und welche Unterschiede lassen sich feststellen?

In der Denosumab-Kohorte lässt sich im BAMF eine positive Tendenz beobachten. Nach einem Jahr zeigt sich eine deutliche Steigerung des Mittelwerts um 0,67 Punkte (8 %). In der Neridronat-Kohorte hingegen ist eine Verschlechterung des Mittelwerts um 0,33 Punkte (4 %) zu verzeichnen. In einer Studie mit 18 OI-Patienten des Typs III und IV, die mit dem intravenösen Bisphosphonat Pamidronat behandelt wurden, konnte eine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe festgestellt werden, die kein Medikament erhielt⁵⁷. Die Medikamentengruppe schnitt in den Resultaten besser ab⁵⁷. In der vorliegenden Studie konnte, im Vergleich der Bisphosphonat- und Denosumab-Kohorte, ein deutlich besseres Ergebnis in der Denosumab-Kohorte beobachtet werden.

5.1.6. Empfehlung für die gewonnenen Erkenntnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass das Medikament Denosumab in sämtlichen untersuchten Bereichen eine höhere Effektivität aufweist als die Therapie mit Bisphosphonaten. Allerdings wurde lediglich eine geringe Anzahl von Patienten mit unterschiedlichem Alter und Geschlecht verglichen. Im Rahmen der Auswertung wurde eine höhere Anzahl männlicher Patienten berücksichtigt. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass der Beobachtungszeitraum der Studie lediglich ein Jahr betrug. Ebenso können die verschiedenen Genmutationen unterschiedlich auf die verschiedenen Therapieformen ansprechen. Die dargestellten Umstände erschweren es eine sichere Aussage zu treffen, da die Studie lediglich eine Tendenz zeigt.

Zudem haben vermehrte Berichte schwerwiegende Nebenwirkungen nach Beendigung der Denosumabtherapie gezeigt. In der Folge kam es unter anderem zu einem High bone turnover und einem Verlust der Knochenflächendichte^{63,64}. Als eine weitere Nebenwirkung bei Patienten, die mit Denosumab behandelt wurden, zeigte sich die Hyperkalzämie⁴². Diese Nebenwirkung manifestierte sich insbesondere bei Kindern in den ersten drei Monate nach Beendigung der Therapie⁶⁴⁻⁶⁷. Des Weiteren traten vermehrte Wirbelkörperfrakturen auf^{63,63,64}. Eine anschließende Bisphosphonattherapie nach Beendigung der Denosumabtherapie kann möglicherweise eine sinnvolle Option sein, um dieser ernstzunehmenden Nebenwirkungen entgegenzuwirken⁶⁸. Zusammenfassend ist es derzeit schwer eine Therapie mit Denosumab zu beenden, da es noch keine Strategie hierfür gibt und sich fatale Nebenwirkungen gezeigt haben. Dies muss bereits bei Initiierung einer Therapie mit Denosumab beachtet werden. Auch bei der Therapie mit Bisphosphonaten im Kindesalter besteht weiterhin Unklarheit hinsichtlich potenzieller Langzeitnebenwirkungen.

5.1.7. Einschränkungen

Die geringe Anzahl an Patienten stellt eine Limitation dieser Studie dar. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es sich bei der OI um eine seltene Erkrankung handelt. Die insgesamt geringe Anzahl an Patienten erschwerte es vergleichbare Patienten außerhalb einer internationalen Studie zu finden. In dieser Auswertung wurden die Patientenpaare unter Berücksichtigung von Geschlecht, Alters sowie wenn möglich der ursächlichen Gene einander zugeordnet. Führendes Kriterium war aber ein ähnlicher klinischer Phänotyp bei Initiierung der Therapie. Daher war es erforderlich, verschiedene Mutationen wie *COL1A1*, *COL1A2* und *LEPRE1* miteinander zu vergleichen. Es handelt sich hier daher um eine deskriptive Studie. Eine weitere Limitation dieser Studie war, dass nicht alle Testungen bei allen Patienten durchgeführt wurden oder verfügbar waren. Die physiotherapeutischen Testungen, die bei Patienten nach einer Fraktur durchgeführt wurden, können die realen Fähigkeiten der Patienten nicht adäquat widerspiegeln. Zudem kann das Ergebnis der Knochenflächendichtemessung mittels DEXA durch Fremdkörper im Knochen, wie beispielsweise Nägel, verfälscht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, et al. Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr* 2020; **7**(1): 9.
2. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat* 2007; **28**(3): 209-21.
3. Kang H, Aryal ACS, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. *Transl Res* 2017; **181**: 27-48.
4. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2019; **31**(6): 708-15.
5. Koerber F, Semler O, Paquet S. Bildgebende Diagnostik kindlicher Knochenerkrankungen. *Radiologie up2date* 2019.
6. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; **387**(10028): 1657-71.
7. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007; **5**(3): 91-7.
8. Singh P, Seth A. Osteogenesis Imperfecta A Tale of 50 Years. *Indian Pediatr* 2015; **52**(12): 1073-4.
9. Baljet B. Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat* 2002; **184**(1): 1-7.
10. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; **164a**(6): 1470-81.
11. Claeys L, Storoni S, Eekhoff M, et al. Collagen transport and related pathways in Osteogenesis Imperfecta. *Hum Genet* 2021; **140**(8): 1121-41.
12. Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens. *Adv Exp Med Biol* 2014; **802**: 5-29.
13. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; **17**(1): 30-8.
14. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet* 2012; **91**(2): 349-57.
15. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDTText.com, Inc.; 2000.
16. Semler O, Kornak U, Oheim R, Seefried L. Genetische Ursachen und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Osteologie* 2020; **29**(04): 302-10.
17. Tournis S, Dede A. Osteogenesis Imperfecta-a clinical update. *Metabolism* 2017; **80**.
18. Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; **2**(6): 465-88.
19. Kozłowski K. Osteogenesis imperfecta type V, spot diagnosis. *Pol J Radiol* 2010; **75**(1): 84-7.
20. Ahn J, Carter E, Raggio CL, Green DW. Acetabular Protrusio in Patients With Osteogenesis Imperfecta: Risk Factors and Progression. *J Pediatr Orthop* 2019; **39**(10): e750-e4.
21. Wadanamby S, El Garwany S, Connolly D, et al. Monitoring Skull Base Abnormalities in Children with Osteogenesis Imperfecta - Review of Current Practice and a Suggested Clinical Pathway. *Bone* 2022; **154**: 116235.
22. Sillence D, Butler B, Latham M, Barlow K. Natural history of blue sclerae in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993; **45**(2): 183-6.
23. Hansen B, Jemec GB. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Dermatol* 2002; **138**(7): 909-11.
24. Nishimura G, Handa A, Miyazaki O, et al. Prenatal diagnosis of bone dysplasias. *Br J Radiol* 2023; **96**(1147): 20221025.
25. Hoyer-Kuhn H, Bartz-Seel J, Blickheuser R, et al. Diagnostik und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2017; **165**(4): 333-46.

26. Braga V, Gatti D, Rossini M, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; **34**(6): 1013-6.
27. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; **363**(9418): 1377-85.
28. Mähr M, Blouin S, Misof BM, et al. Bone properties in osteogenesis imperfecta: what can we learn from a bone biopsy beyond histology? *Wien Med Wochenschr* 2021; **171**(5-6): 111-9.
29. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017; **3**: 17052.
30. Koerber F, Schulze Uphoff U, Koerber S, Schönau E, Maintz D, Semler O. Introduction of a new standardized assessment score of spine morphology in osteogenesis imperfecta. *Rofo* 2012; **184**(8): 719-25.
31. Stark C, Hoyer-Kuhn H, Knoop K, Schoenau H, Schoenau E, Semler O. Sekundäre Formen der Osteoporose. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2014; **73**(4): 335-41.
32. Knoop K H-KH, Schoenau E, Semler O Sinn und Nutzen der Knochendichtemessung in der Pädiatrie. *Pädiat Prax* 2014; **83**: 111-20.
33. Rehberg M, Semler O, Hoyer-Kuhn HK, Stark C, Schönau E. Indikation und Besonderheiten der Knochendichtemessungen im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendmedizin* 2018; **18**(02): 87-94.
34. Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis Imperfecta: Mechanisms and Signaling Pathways Connecting Classical and Rare OI Types. *Endocr Rev* 2022; **43**(1): 61-90.
35. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Stark C, Struebing N, Goebel O, Schoenau E. A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2014; **14**(4): 445-53.
36. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol* 2020; **183**(4): R95-r106.
37. Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and Emerging Therapeutic Options for the Management of Rare Skeletal Diseases. *Pediatric Drugs* 2019; **21**(2): 95-106.
38. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010; **86**(6): 421-35.
39. Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, Schoenau E, Semler O. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta – follow up of a trial cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; **14**(1): 219.
40. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Current Opinion in Pediatrics* 2019; **31**(6): 708-15.
41. Majdoub F, Ferjani HL, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Denosumab use in osteogenesis imperfecta: an update on therapeutic approaches. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2023; **28**(2): 98-106.
42. Sill HF, Taylan C, Nüsken KD, et al. Ein besonderer Fall einer Hyperkalzämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2022; **170**(6): 496-500.
43. Tjelum L, Eiken P. [Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation]. *Ugeskr Laeger* 2018; **180**(45).
44. 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**(1): 24-32.
45. Sinder BP, Eddy MM, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Sclerostin antibody improves skeletal parameters in a Brtl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2013; **28**(1): 73-80.
46. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, et al. BPS804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *J Bone Miner Res* 2017; **32**(7): 1496-504.
47. Schindeler A, Lee LR, O'Donohue AK, Ginn SL, Munns CF. Curative Cell and Gene Therapy for Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res* 2022; **37**(5): 826-36.
48. Koerber F, Semler O, Demant AW, Koerber S, Schönau E, Lackner KJ. Standard zur Befundung von Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta. *Rofo* 2011; **183**(05): 462-9.

49. Ruck-Gibis J, Plotkin H, Hanley J, Wood-Dauphinee S. Reliability of the gross motor function measure for children with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Phys Ther* 2001; **13**(1): 10-7.
50. Hasse A. Stellenwert der Gross Motor Function Measure (GMFM, Russell et al. 1989) in der Botulinum-Toxin-A-Therapieevaluation. 2009.
51. Cintas HL, Siegel KL, Furst GP, Gerber LH. Brief Assessment of Motor Function: Reliability and Concurrent Validity of the Gross Motor Scale. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2003; **82**(1): 33-41.
52. Liu J, Lin X, Sun L, et al. Safety and Efficacy of Denosumab in Children With Osteogenesis Imperfecta-the First Prospective Comparative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; **109**(7): 1827-36.
53. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(6): 2149-57.
54. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004; **34**(3): 539-46.
55. Uehara M, Nakamura Y, Takahashi J, et al. Efficacy of Denosumab for Osteoporosis in Three Female Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Tohoku J Exp Med* 2017; **242**(2): 115-20.
56. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; **382**(9902): 1424-32.
57. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; **20**(6): 977-86.
58. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; **24**(1): 153-61.
59. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int* 2023; **112**(6): 631-46.
60. Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; **104**(5): 1753-65.
61. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: Effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006; **39**(4): 901-6.
62. Semler O, Beccard R, Palmisano D, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011; **76**(5): 321-7.
63. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2019; **17**(1): 8-15.
64. Horiuchi K, Kobayashi E, Mizuno T, Susa M, Chiba K. Hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy: A systematic review. *Bone Reports* 2021; **15**: 101148.
65. Horiuchi K, Kobayashi E, Mizuno T, Susa M, Chiba K. Hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy: A systematic review. *Bone Rep* 2021; **15**: 101148.
66. Setsu N, Kobayashi E, Asano N, et al. Severe hypercalcemia following denosumab treatment in a juvenile patient. *J Bone Miner Metab* 2016; **34**(1): 118-22.
67. Wang D, Tang X, Shi Q, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. *Translational Pediatrics* 2023; **12**(3): 470-86.

68. Gonzalez Rodriguez E, Lamy O, Aubry-Rozier B, Stoll D, Uebelhart B. [How to manage the rebound effect at denosumab discontinuation and avoid multiple vertebral fractures?]. *Rev Med Suisse* 2019; **15**(647): 831-5.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die verschiedenen Phasen der Kollagenbiosynthese werden den folgenden Farben zugeordnet: Translation (rot), posttranslationale Modifikation (blau), Prokollagenprozessierung (grün), Fibrillenbildung (orange) ¹	16
Abbildung 2 Schema für die Anwendung des Punktesystems für die drei Kriterien „Kompression“, „Kyphose“ und „Deformierung“ ³⁰	33
Abbildung 3 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.	37
Abbildung 4 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	38
Abbildung 5 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	39
Abbildung 6 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	40
Abbildung 7 Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	41
Abbildung 8 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	42
Abbildung 9 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	43
Abbildung 10 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	44
Abbildung 11 Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	45
Abbildung 12 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	46
Abbildung 13 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	48

Abbildung 14 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	49
Abbildung 15 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	50
Abbildung 16 Die Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	51
Abbildung 17 Die Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	52
Abbildung 18 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert. ..	53
Abbildung 19 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	55
Abbildung 20 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	56
Abbildung 21 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert. ..	57
Abbildung 22 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	58
Abbildung 23 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	59
Abbildung 24 Die folgende Abbildung präsentiert eine zusammenfassende Übersicht über die Differenz der Mittelwerte der Therapien nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	61

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die folgende Übersicht bietet eine Zusammenstellung derjenigen Gene, die an der Differenzierung der osteoblastischen Zellen beteiligt sind und mit OI in Zusammenhang gebracht werden. Darüber hinaus werden die Eigenschaften dieser Gene dargelegt.	17
Tabelle 2 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die sonstigen genetischen Ursachen, die für eine OI verantwortlich sind.	18

Tabelle 3 Diese Tabelle gibt Aufschluss über, das verantwortliche Gen, die Art der Vererbung sowie den entsprechenden OI-Typ ¹⁶ .	20
Tabelle 4 Auflistung des Alters bei Therapiebeginn, Geschlecht und Mutation aller 18 Patienten.	31
Tabelle 5 Ermittlung des Schweregrad Scores durch die Parameter Kompression, Kyphose und Deformität ³⁰ .	35
Tabelle 6 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.	37
Tabelle 7 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zu den Ausgangswerten.	38
Tabelle 8 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr (M12) Therapie mit Neridronat im Vergleich zu den Ausgangswerten.	39
Tabelle 9 Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr (M12) Therapie mit Neridronat im Vergleich zu den Ausgangswerten.	40
Tabelle 10 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	41
Tabelle 11 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte TBLH nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	42
Tabelle 12 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	44
Tabelle 13 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichungen der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	45
Tabelle 14 Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	46
Tabelle 15 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	47
Tabelle 16 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	48

Tabelle 17 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über die Standardabweichung der Knochenflächendichte LWS nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	49
Tabelle 18 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	50
Tabelle 19 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	51
Tabelle 20 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der COIN-Score Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	52
Tabelle 21 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	54
Tabelle 22 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	55
Tabelle 23 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der GMFM-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab oder mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.	56
Tabelle 24 Die folgende Tabelle präsentiert eine Übersicht über Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.....	57
Tabelle 25 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat im Vergleich zum Ausgangswert.....	58
Tabelle 26 Die folgende Abbildung präsentiert eine Übersicht über die Ergebnisse der BAMF-Auswertung in Punkten nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	60
Tabelle 27 Die folgende Abbildung präsentiert eine zusammenfassende Übersicht über die Differenz der Mittelwerte der Therapien nach einem Jahr Therapie mit Neridronat oder mit Denosumab im Vergleich zum Ausgangswert.	61