

SOP Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
MED01 – Medikamentöse Behandlung bei Osteogenesis imperfecta



Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Genetik
Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
Dok.-ID: FZSE-SkelDys
1
Seite 1 von 6

Ziel/ Zweck:

Diese SOP beinhaltet die Behandlungsrichtlinien mit Bisphosphonaten bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta sowie die notwendige Diagnostik vor der Therapie mit Bisphosphonaten.

Geltungsbereich, Anwendung:

Geltungsbereich: ZKJ, Sektion Pädiatrische Genetik, Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
Anwendungsbereich: alle ambulanten oder stationären Patienten die eine Therapie mit Bisphosphonaten benötigen.

Beschreibung:

Kurzfassung

Therapie:

Die Bisphosphonattherapie sollte nur noch mit Neridronat (Nerixia®) durchgeführt werden, da diese tagesstationär bzw. ambulant verabreicht und im Gegensatz zu Pamidronat deutlich besser vertragen wird.

Anleitung zur Neridronattherapie (nach Gatti *et al.*, 2005):

Patientenalter 0–12 Monate		Patientenalter >12 Monate	
1. Zyklus (2 Tage stationärer Aufenthalt)	Infusion am 1. Tag: 0,5 mg/kg KG Infusion am 2. Tag: 1,0 mg/kg KG	1. Zyklus (1 Tag stationärer Aufenthalt)	Infusion: 2,0 mg/kg KG
Ab 2. Zyklus (1 Tag stationärer Aufenthalt)	Infusion am 1. Tag: 1,0 mg/kg KG Infusion am 2. Tag: 1,0 mg/kg KG	Ab 2. Zyklus (ambulant)	Infusion: 2,0 mg/kg KG

Die Infusionsdauer bei der ersten Gabe beträgt 2h!

Bei allen folgenden Zyklen kann die Infusionsdauer bei guter Verträglichkeit auf bis zu 30 min. verkürzt werden.

Propädeutik (Einführung, Hinweise und Anmerkungen)

Die **Osteogenesis imperfecta (OI)** ist eine genetische Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine vermehrte Knochenbrüchigkeit und eine herabgesetzte Knochenmasse. Assoziiert sind häufig blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta, schlaffe Ligamente und Haut, Hörprobleme und verbogene Röhrenknochen im Röntgenbild. In den meisten Fällen liegt eine Mutation in einem der zwei Gene vor, die für Kollagen Typ-1 kodieren, *COL1A1* und *COL1A2*. Die klinische Klassifikation und Einteilung der Erkrankung kann nach Sillence erfolgen, siehe Tab. 1:

Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin,
Sektion Pädiatrische Genetik
Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
Dok.-ID: FZSE-SkelDys
1
Seite 2 von 6

Table I. Expanded Sillence classification of OI.

Type	Clinical severity	Typical features	Typically associated mutations
I	Mild non-deforming OI	Normal height or mild short stature; blue sclera; no DI	Premature stop codon in COL1A1
II	Perinatal lethal	Multiple rib and long-bone fractures at birth; marked deformities; broad long bones; low density of skull bones on x-rays; dark sclera	Glycine substitutions in COL1A1 or COL1A2
III	Severely deforming	Very short; triangular face; severe scoliosis; grayish sclera; DI	Glycine substitutions in COL1A1 or COL1A2
IV	Moderately deforming	Moderately short; mild to moderate scoliosis; grayish or white sclera; DI	Glycine substitutions in COL1A1 or COL1A2
V	Moderately deforming	Mild to moderate short stature; dislocation of radial head; mineralized interosseous membrane; hyperplastic callus; white sclera; no DI	unknown
VI	Moderately to severely deforming	Moderately short; scoliosis; accumulation of osteoid in bone tissue, fish scale pattern of bone lamellation; white sclera; no DI	unknown
VII	Moderately deforming	Mild short stature; short humeri and femora; coxa vara; white sclera; no DI	unknown

Note: The 'typically associated mutations' may or may not be detectable in a given patient. DI=dentinogenesis imperfecta

Wer sollte behandelt werden?

Patienten mit häufigen Frakturen, insbesondere Wirbelsäulen-Kompressionsfrakturen und/oder Deformitäten der langen Röhrenknochen und/oder starken chronischen Schmerzen sollten mit Bisphosphonaten behandelt werden. Therapieziele sind:

- eine geringere Frakturhäufigkeit
- weniger Schmerzen
- eine Zunahme der Mobilität
- eine Verbesserung der Lebensqualität
- (eine Erhöhung der Knochendichte)

Welche Bisphosphonate sollten eingesetzt werden?

Prinzipiell sind alle Bisphosphonate im Kindes- und Jugendalter unter 18 Jahren nicht zugelassen und bedürfen daher des schriftlichen Einverständnisses der Eltern und deren Aufklärung über mögliche Medikamenten-Nebenwirkungen. Am meisten Erfahrungen im Kindes- und Jugendalter liegen bei Verwendung von Pamidronat (z.B. Aredia®) vor, es gibt mittlerweile aber auch gute Erfahrungen mit Neridronat (Nerixia®) bei Kindern und Jugendlichen. Bezüglich der Anwendung oral wirksamer Bisphosphonate im Kindes- und Jugendalter liegen nur Kasuistiken aber keine kontrollierten Studien in ausreichender Anzahl vor. Neridronat wird im Gegensatz zu Pamidronat deutlich besser vertragen und kann tagestationär bzw. ambulant verabreicht werden. Es werden daher beide Therapieschemata dargestellt, wobei Neridronat (Nerixia®) vorrangig verwendet werden sollte.

Therapie-Langfassung

Die Therapie sollte möglichst nur nach Rücksprache mit einem Endokrinologen oder Mitarbeiter der Sektion Pädiatrische Genetik erfolgen und in Anlehnung an die derzeit gültigen Empfehlungen (Horm Res 2007, [Suppl 5] 68:8–11, N Engl J Med 1998,339:947-52, Monatsschr Kinderheilkd 2009, 157:1237–1241) durchgeführt werden (siehe Punkt Therapiekonzept).

SOP Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
MED01 – Medikamentöse Behandlung bei Osteogenesis imperfecta



Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Genetik
 Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
 Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
 Dok.-ID: FZSE-SkelDys
 1
 Seite 3 von 6

Therapiekonzept

Medikament	Standard-Dosis	Gelöst in	Infusionsgeschwindigkeit
1. Wahl Neridronat (Nerixia)	<u><12 Lebensmonat</u> Tag 1: 0,5mg/kg Tag 2: 1mg/kg (Ab 2.Zyklus Tag 1+2: 1mg/kg) <u>Ab 1.Lebensjahr</u> Tag 1: 2mg/kg Maximaldosis 100mg als Einzeldosis	250ml NaCl	125ml/h
2. Wahl (nur nach RS) Pamidronat (Pamifos)	<u><3 Lebensmonat:</u> Tag 1: 0,25mg/kg Tag 2+3: 0,5mg/kg (Ab 2.Zyklus Tag 1-3: 0,5mg/kg) <u>2.-3.Lebensjahr:</u> Tag 1: 0,5mg/kg Tag2+3: 0,75mg/kg (Ab 2.Zyklus Tag 1.3: 0,75mg/kg) <u>Ab 3.Lebensjahr:</u> Tag 1: 0,5mg/kg Tag 2: 1mg/kg (Ab 2.Zyklus Tag 1-3: 1mg/kg) Maximaldosis 90mg als Einzeldosis	1mg Pamidronat in 24ml NaCl 0,9% (15mg ad 15ml NaCl 0,9% Stammlösung, davon 0,5ml/kg + 11,5ml/kg KG NaCl 0,9%)	6ml/mg Pamidronat/h

Bei allen folgenden Zyklen kann die Infusionsdauer bei guter Verträglichkeit auf bis zu 30 min. verkürzt werden.

Praktische Durchführung der Pamidronatinfusion für Patienten unter 2 Jahren:

Angegeben ist das Dosierungsschema für die zweite und alle weiteren Infusionen, bei der Infusion am ersten Tag wird die Hälfte der Dosis genommen.

Gewicht (kg)	Dosis (mg)	aufgelöst in (ml NaCl 0.9%)	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)
3	1,5	36	9
3.5	1,8	42	10,5
4	2	48	12
4.5	2,3	54	13,5
5	2,5	60	15
5.5	2,8	66	16,6

SOP Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
MED01 – Medikamentöse Behandlung bei Osteogenesis imperfecta



Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Genetik
Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
Dok.-ID: FZSE-SkelDys
1
Seite 4 von 6

6	3	72	18
7	3,5	84	21
8	4	96	24
9	4,5	108	27
10	5	120	30
11	5,5	132	33
12	6	144	36
13	6.5	156	39

Anleitung zum selber Ausrechnen:

Zubereitung der Infusionslösung:

- Stammlösung: 1 Ampulle Aredia® (=15 mg) in 15 ml NaCl 0.9% auflösen.
- Infusionslösung: 0,5 ml/kg Stammlösung + 11,5 ml/kg NaCl 0.9%
- Infusionsdauer ca. 4h

Zu beachten:

Ausreichende Verdünnung der Infusionslösung und langsame Infusionsgeschwindigkeit, wie oben angegeben. Cave: Nierenversagen bei zu konzentrierter Lösung und zu hoher Infusionsgeschwindigkeit !!

Nebenwirkungen einer Bisphosphonattherapie:

Nach der ersten Infusion des ersten Zyklus kommt es meist zur sog. "akute Phase Reaktion" mit Fieber, grippeartigen Symptomen, flüchtigem Exanthem und CRP-Anstieg.

Dauer: 1-2 Tage.

Maßnahmen: Paracetamol zur Fiebersenkung.

Eine **Hypokalziämie** kommt besonders während und nach den ersten Infusionen häufig vor (oft Abfall des Gesamt-Kalziums auf 1.8 bis 1.9 mmol/l). Daher Milch anbieten. Nur bei klinischer Hypokalziämie-Symptomatik (tetanische Muskelkrämpfe, Konvulsionen) und nach Bestimmung des ionisierten Kalziums in der BGA ggf. i.v. Kalzium-Substitution notwendig (sehr selten, 1 ml Kalzium-Gluconat 10% pro kg Körpergewicht, 1:5 in Glucose 5% verdünnen, über 30 Minuten als Kurzinfusion laufen lassen).

Notwendige Diagnostik vor Behandlung

Radiologie

Ausgangsdagnostik vor 1. Infusionszyklus:

- Röntgen der linken Hand (Knochenalter? Osteopenie?)
- Röntgen der Wirbelsäule seitlich (Kompressionsfrakturen? Fischwirbel?)
- Röntgen der linken Tibia seitlich (Verkrümmung?)
- Sonographie der Nieren (Nephrokalzinose?)
- ggf. Knochendichtemessung (DEXA, Abt. für Endokrinologie, Innere Medizin)

Ausgangsdagnostik vor 1. Infusionszyklus:

- Röntgen der linken Hand (Knochenalter?)
- Röntgen der betroffenen Knochenstrukturen
- ggf. Knochendichtemessung (DEXA, Abt. für Endokrinologie, Innere Medizin)

Bestandsaufnahme nach 12 Monaten

- wie vor 1. Infusionszyklus

Labor

Vor jedem Infusionszyklus (bei jeder Aufnahme)

- ionisiertes Ca (Blutgasanalyse)

SOP Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
MED01 – Medikamentöse Behandlung bei Osteogenesis imperfecta



Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Genetik
Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
Dok.-ID: FZSE-SkelDys
1
Seite 5 von 6

- Blutbild mit Differenzierung
- Na, K, Ca, PO₄, Mg, Gesamteiweiß, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Crosslinks (Urin)

Nach jedem Infusionszyklus (vor jeder Entlassung)

- ionisiertes Ca (Blutgasanalyse)
- Blutbild mit Differenzierung
- Na, K, Ca, PO₄, Mg, Gesamteiweiß, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Crosslinks (Urin)

Überwachung während/nach der Infusion: (Monitoring)

VOR Gabe:

- RR, HF, Temperatur

UNTER Gabe:

- in 1. Stunde alle 15min RR, HF
- ab 2. Stunde alle 30min RR, HF
- ab 3. Stunde alle 60min RR, H
- Temperatur alle 60min

Überwachung NACH der Infusion mit NaCl-Nachlauf 50ml/h für (30)-60min.:

- RR, HF, Temperatur stündlich bis 1h nach Infusion
- Bei bekannter guter Verträglichkeit kann die Überwachung auf 30min nach der Infusion gekürzt werden

Weiterführende Literatur:

1. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S et al (2006). Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr 149:174–179.
2. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R et al (2005) Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. J Bone Miner Res 20(5):758–763.
3. Glorieux FH (2007) Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? Horm Res [Suppl 5] 68:8–11.
4. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 339(14):947–962.
5. R. Beccard, O. Fricke, C. Land, O. Semler, F. Körber, A. Stabrey, E. Schönau (2009). Wirbelkörperkompressionen bei Osteogenesis imperfecta, Wirksamkeit der i.v. Neridronattherapie bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2009 · 157:1237–1241.

Zuständigkeiten:

Die Langzeittherapie wird von der Sektion Pädiatrische Genetik durchgeführt. Bei (tages-)stationären Patienten nach Möglichkeit immer auch Information Pädiatrische Genetik (PD Dr. E. Lausch, Dr. Franka Hodde).

Aufzeichnungen, Qualitätsnachweise, Dokumentation:

Dokumentation der Befunde, des Entscheidungsprozesses und der Maßnahmen auf der Ambulanzkarte bzw. in der Patientenkurve, Kopie des abschließenden Arztbriefes – ob ambulant oder stationär – immer nachrichtlich an PD Dr. E. Lausch.

Vermerke: Keine.

Dokumentenlenkung

	Name und Datum
Erstellt:	- PD Dr. E. Lausch, 27.12.2022
Inhaltlich geprüft:	- PD Dr. E. Lausch, 27.12.2022

SOP Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen
**MED01 – Medikamentöse Behandlung bei Osteogenesis
imperfecta**



Herausgeber: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin,
Sektion Pädiatrische Genetik
Geltungsbereich: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 01/27.12.2022
Dok.-ID: FZSE-SkelDys
1
Seite 6 von 6

Formal geprüft:	- PD Dr. E. Lausch, 27.12.2022
Freigegeben:	- PD Dr. E. Lausch, 27.12.2022
Gültig ab:	01.01.2023

Versionsverwaltung:

Version	gültig ab	Änderungsgrund	Autor/en
Rev. 001		Systemumstellung nach roXtra in 2022	PD Dr. E. Lausch
