

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Der Stellenwert der Bisphosphonate
in der Behandlung der
polyostotischen fibrösen Dysplasie**

Egner S, Dobnig H, Welkerling H
Windhager R

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (2), 16-19

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Der Stellenwert der Bisphosphonate in der Behandlung der polyostotischen fibrösen Dysplasie

S. Egner, H. Welkerling, H. Dobnig, R. Windhager

Die Behandlung der polyostotischen fibrösen Dysplasie bestand bis vor nicht allzu langer Zeit in einer rein symptomatischen konservativen und operativen Therapie. Durch die Weiterentwicklung der Bisphosphonate zu Therapeutika mit hoher Wirksamkeit bei großer Anwendungssicherheit, die sowohl bei der Osteoporose als auch bei osteolytischen Veränderungen im Rahmen mancher Tumorerkrankungen ihren Nutzen bewiesen haben, eröffnete sich auch für dieses eher seltene Krankheitsbild ein neuer Behandlungsweg. Bisherige Erfahrungen zeigen, daß die Therapie mit modernen Bisphosphonaten derzeit zu den erfolgversprechendsten Behandlungsstrategien zu rechnen ist.

Until some ten years ago the main treatment options for polyostotic fibrous dysplasia consisted in purely symptomatic conservative or surgical procedures. Since the development of 2nd and 3rd generation bisphosphonates, the application of which is a lot more secure than the original ones regarding the side-effects, a new therapeutic chance has been offered for a rather seldom disease. Present experiences show the bisphosphonates to be a most promising strategy in the treatment of polyostotic fibrous dysplasia. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10 (2): 16–9.

Die polyostotische fibröse Dysplasie ist ein seltenes Krankheitsbild, das bereits 1938 von Lichtenstein beschrieben wurde. In einer späteren Publikation mit Jaffé beschrieb er auch die monostotische Form der Erkrankung [1]. Heute unterteilt man die fibröse Dysplasie in mehrere Formen und Syndrome: die monostotische Form, die polyostotische Form, das McCune-Albright-Syndrom und das Mazabraud-Syndrom.

Das McCune-Albright-Syndrom zeigt die charakteristische Trias von meist unilateralen, polyostotischen Dysplasiearealen, irregulär begrenzten Pigmentflecken (Café-au-lait) und endokrinen Dysfunktionen wie Pubertas praecox [2]. Die Verbindung von fibröser Dysplasie mit intramuskulären Myxomen wird als Mazabraud-Syndrom bezeichnet und manifestiert sich im Erwachsenenalter [3].

Diagnostik, Ätiologie, Erscheinungsformen

Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome erfolgt die Diagnosestellung bei der polyostotischen Form sowie beim McCune-Albright-Syndrom zumeist bereits im jugendlichen Alter (85 % zwischen dem 2. und 30. Lebensjahr), während die monostotische Form häufig als Zufallsbefund entdeckt wird. Die fibröse Dysplasie repräsentiert näherungsweise 2,5 % aller Knochenläsionen, sowie 7 % aller gutartigen Knochentumoren [4]. Die Verteilung zeigt eine minimale Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (m:f = 1:1,2) [3]. Aktuelle internationale epidemiologische Daten liegen jedoch nicht vor.

Ätiologisch wird die Beteiligung einer aktivierenden postzygotischen Mutation der G α -Untereinheit des Rezeptor-Adenylzyklase-koppelnden G-Proteins am Arg²⁰¹ Codon angenommen. G α ist ein bedeutendes Regulatorprotein der cAMP-Kaskade. Manche Mutationen führen zu einer verlängerten Aktivierung der Adenylatzyklase und folglich zu intrazellu-

lärem cAMP-Anstieg. Dies bewirkt eine verstärkte Zellantwort auf hormonelle Stimulation, die zu gesteigerter Zellproliferation mit mangelnder Differenzierung führt. Beim McCune-Albright-Syndrom findet sich eine Mosaikform dieser Mutation [5–7].

Klinisch äußert sich die Erkrankung in Form von mehr oder minder schmerzhaften Knochendeformitäten, Wachstumsstörungen und z. T. ausgedehnten Osteolysen mit Umbauzonen bis hin zur Spontanfraktur. Maligne Transformationen zu high-grade-Fibro- oder Osteosarkomen sind sehr selten.

Prädilektionsstellen sind die langen Röhrenknochen, die in manchen Fällen zur Gänze erfaßt sind. So verteilen sich die Läsionen zu ca. 36 % auf das Femur, 19 % betreffen die Tibia, die Rippen und auch die Schädelkalotte sind zu 10 % bzw. 17 % befallen [13].

Radiologisch zeigen sich charakteristische Veränderungen, wie der pathognomonische Milchglasaspekt mit reakti-



Abbildung 1: Radiologischer Aspekt

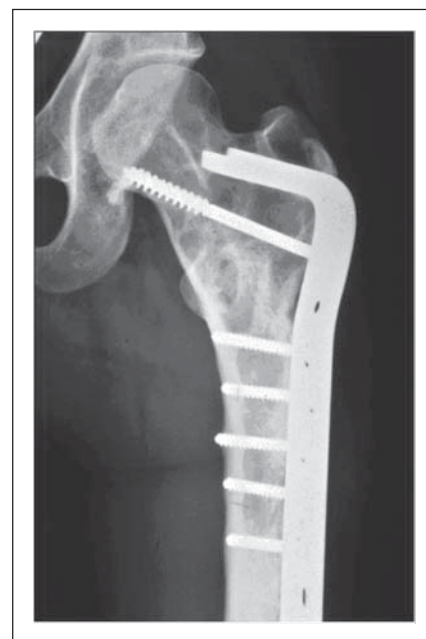


Abbildung 2: Operative Stabilisierung

Korrespondenzadresse: Dr. Sigrun Egner, Universitätsklinik für Orthopädie, Auenbruggerplatz 5, A-8036 Graz; E-mail: sigrun.egner@uni-graz.at

tiver Randsklerose, Knochenexpansionen, Pelottierungen der inneren Kortikalis und im Femur die klassische Hirtenstabdeformität aufgrund der repetitiven Mikrofrakturen (Abb. 1). Weiterführende Untersuchungen sind in erster Linie die Skelettszintigraphie zur Beurteilung des Verteilungsmusters. Im MR finden sich homogene, mäßig signalintense Veränderungen in T1-gewichteten Aufnahmen, die in der T2-Gewichtung jedoch von hoher Intensität sind. Nach Gadoliniumgabe findet man meist eine zentrale KM-Aufnahme bei z. T. geringem randständigem Enhancement. Im CT kann die Ausdehnung der Läsion im Knochen gut dargestellt werden [8].

Histologische Merkmale sind die typischen C- und Y-förmigen Nadeln unreifer Geflechtknochen ohne Osteoblastensaum, die im faserreichen Stroma wie in einer „Buchstabensuppe“ verteilt sind. Variabel sind auch Zysten, osteoklastenartige Riesenzellen und Knorpelproliferate vorhanden.

Laborchemisch sind Knochenstoffwechselparameterveränderungen bei der fibrösen Dysplasie nicht unbedingt pathognomonisch. Bei der polyostotischen Form zeigt sich jedoch zumeist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) und des Osteocalcins. Ebenso wurden erhöhte Kollagenabbauprodukte (N-Telopeptide) nachgewiesen [9]. Differentialdiagnostisch sollten sekundäre Osteopathien z. B. im Rahmen eines Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden.

Therapie

Bis vor ungefähr einem Jahrzehnt war die Therapie der fibrösen Dysplasie größtenteils auf chirurgische Intervention beschränkt. Die Kürettage und Auffüllung einzelner Herde hat ihre Bedeutung als definitive Versorgungsmöglichkeit v. a. bei der monostotischen Form sowie bei kleineren symptomatischen Herden. Für polyostotische Formen und Syndrome gab es bisher keinen kurativen Ansatz. Die Therapie bestand aus operativer Stabilisierung zur Frakturprophylaxe bzw. -behandlung (Abb. 2) sowie ergänzender Schmerzbehandlung. Erste Therapieversuche mit der neueren Generation der Bisphosphonate wurden Ende der 1980er Jahre begonnen.

Bisphosphonate

Die Bisphosphonate, Analoga des physiologisch vorkommenden Pyrophosphats, sind bekannte und potente osteotrope Medikamente. Sie unterscheiden sich durch die bei-

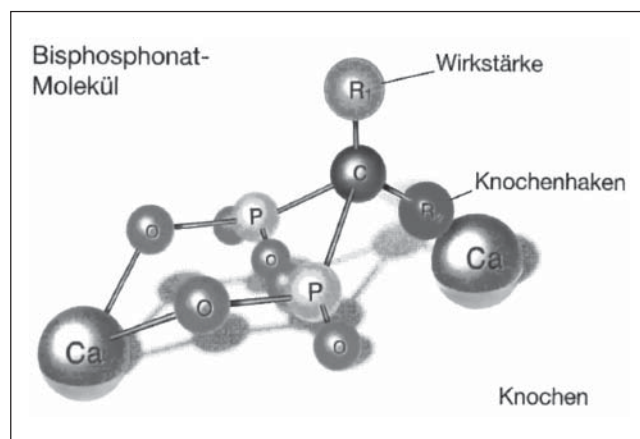


Abbildung 3: Bisphosphonat-Molekül, aus [10], mit freundlicher Genehmigung des Blackwell-Verlags, Berlin

den Liganden am C-Atom (Abb. 3). Es gibt zwei große Gruppen von Bisphosphonaten: nicht-stickstoffhaltige (wie Etidronat, Clodronat und Tiludronat), die den Mevalonstoffwechsel hemmen und stickstoffhaltige, die zusätzlich die Proteinprenylierung hemmen (wie Risedronat, Alendronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat).

Über diese Wirkmechanismen führen sie zu Funktionseinschränkungen in Osteoklasten und Tumorzellen bis hin zur Apoptose (Abb. 4). Es werden auch indirekte Mechanismen über osteoblastäre Inhibitoren sowie ein Anstieg der Osteoblasten- und Osteoidsäume bei Myelompatienten beschrieben [10].

Die antiresorptive Potenz moderner Bisphosphonate ist durch Veränderungen der Liganden im Vergleich zur ersten Generation um mehrere Zehnerpotenzen gestiegen (Abb. 5), die Nebenwirkungsrate konnte zugleich auf ein Minimum reduziert werden.

Die unter hohen Dosen von Etidronat (> 5 mg/kg KG) beobachteten Osteomalazien, die durch additive Gaben von Kalzium und Vitamin D vermieden wurden, traten unter der neuen Generation nicht mehr auf. Zu beobachten sind bei zu schneller i.v.-Verabreichung großteils symptomlose transiente Hypokalziämien, die jedoch bei gleichzeitiger Therapie mit Aminoglykosiden klinisch relevant werden können.

Bei 20–40 % der mit N-haltigen Bisphosphonaten behandelten Patienten kommt es zu kurzfristigen grippeartigen Erstreaktionen, die – symptomatisch behandelt – nach einigen Therapiezyklen nicht mehr auftreten. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden v. a. bei den oralen N-haltigen Bisphosphonaten bei 2–10 % der Patienten beobachtet.

Studien

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien zur Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei fibröser Dysplasie durchgeführt. Mehrere Fallstudien mit Pamidronat zeigten positive Effekte auf die Knochendichte (BMD) und Schmerz-

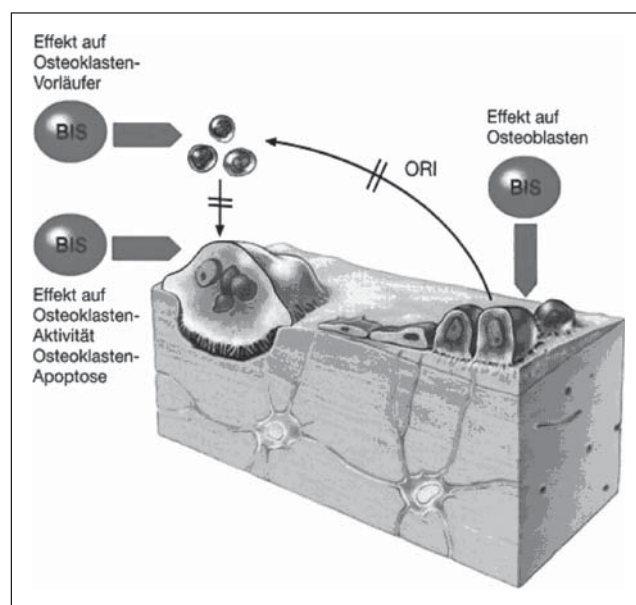


Abbildung 4: Wirkmechanismus der Bisphosphonate, aus [10], mit freundlicher Genehmigung des Blackwell-Verlags, Berlin

reduktion [11, 12]. Eine Studie an 20 Patienten konnte bei 13 Personen mit 41 schmerzhaften Läsionen nach 36 Monaten eine signifikante Schmerzreduktion erzielen. 8 Patienten zeigten ein vollständiges, 5 ein teilweises klinisches Ansprechen. Die Rezidivschmerzrate lag jedoch bei 8 von 13 Patienten. Eine radiologische Konsolidierung der lytischen Herde wurde bei 9 von 20 Patienten nach durchschnittlich 15 Monaten beobachtet. An Nebenwirkungen traten Fieber nach der Erstinfusion, transiente Hypokalziämien sowie in einem Fall reversible osteomalazische Veränderungen auf [13]. In zwei weiteren Fällen mit McCune-Albright-Syndrom blieb eine Bisphosphonattherapie ohne Effekt auf die Erkrankung [14].

Eine weitere Studie verglich den Effekt einer kombinierten i. v.-Therapie mit Pamidronat 60–90 mg 2 x im Abstand von 3 Monaten mit anschließender p. o.-Therapie mit Alendronat von 10 mg bzw. 40–80 mg/d bei 4 Patienten mit fibröser Dysplasie mit einer ausschließlich peroralen Therapie von 10 mg/d Alendronat bei 2 Patienten. Alle zeigten eine signifikante klinische Besserung. Die primär erhöhten N-Telopeptid-Werte waren nur in der Kombinationsgruppe rückläufig. Während des Follow-up von mindestens 2 Jahren traten keine neuen pathologischen Frakturen auf. Die Autoren gaben auch eine subtile radiologische Verbesserung der Kortikalisdicke sowie Abnahme der Läsionen an [9].

Methodik und Patienten

An unserer Klinik werden dzt. 4 Patienten mit polyostotischer fibröser Dysplasie mit i. v.-Bolusgaben von 2 mg Ibandronat (Bondronat 2 mg/ml; Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland) monatlich behandelt. Alle wurden über die Wichtigkeit der ausreichenden Hydrierung sowie über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. In allen Fällen liegt eine histologische Bestätigung der Diagnose vor.

Patient 1 und 2 wurden seit Frühjahr bzw. Herbst 2000 mit vorerst vierteljährlichen Applikationen von 1 mg Ibandronat behandelt. Ab März 2002 wurde die Dosierung, wie oben erwähnt, auf 2 mg/Monat erhöht. Patient 3 wird seit April 2002 mit der 2 mg Dosierung komplikationsfrei therapiert. Bei Patient 4 wurde im Januar 2003 mit der Therapie begonnen.

Die Geschlechterverteilung liegt bei 1:1, der Altersdurchschnitt bei 44,5 Jahren (34–54). Die Anzahl der betroffenen Areale liegt zwischen 4 und 35, wobei einer der Patienten ein unilaterales und drei bilaterale Verteilungsmuster aufweisen. Alle sind langjährig wegen therapieresistenter Schmerzen sowie Frakturen in den dysplastischen Knochenbezirken teils konservativ, teils operativ vorbehandelt.

Die Therapieüberwachung erfolgt mittels densitometrischer, szintigraphischer und nativradiologischer Kontrollen. Des weiteren werden regelmäßig die Laborparameter sowie das subjektive Schmerzempfinden erhoben.

Ergebnisse

Bei drei Patienten traten die typischen fieberhaften Erstreaktionen auf. Diese waren jedoch mit NSAR gut therapierbar. In den auf die Bisphosphonatgabe folgenden Tagen berichteten zwei der Patienten von z. T. ausgeprägten Knochenschmerzen in den betroffenen Arealen, die jedoch im Laufe der weiteren Behandlung deutlich abnahmen. Die Schmerzen nahmen auf der VAS (Visual Analog Skala) von 7–8 auf 2–3 bzw. 0–1 ab.

Patient 1 und 2 wiesen anfangs 1,5–3-fach erhöhte AP-Werte auf, Patient 3 und 4 lagen diesbezüglich im Normbereich. Die Osteocalcinwerte waren zwischen 1,8- (Pat. 1) und 4-fach (Pat. 2) erhöht. Patient 3 zeigte bei normalen AP-Werten eine Osteocalcinerhöhung um 20%. Das intakte Parathormon (PTHi) war lediglich bei Patient 1 zu Beginn der Therapie 1,3-fach erhöht. Die Vergleichswerte beziehen sich jeweils auf den oberen Normbereich. Laborchemisch zeigte sich bei Patient 1 (8 Läsionen) eine Normalisierung der AP, bei tendenziell rückläufigen PTHi- und Osteocalcin-Werten. Unter der Therapie kam es bei Patient 2 (35 Läsionen) zur Halbierung der massiv erhöhten AP-Werte (Abb. 6) bei klinisch hochgradiger Beschwerdebesserung. Im Februar 2002 erlitt der Patient aufgrund eines adäquaten Traumas eine Fraktur des Unterschenkels rechts. Im Rahmen der operativen Versorgung wurde eine histologische Untersuchung des Knochens im Frakturbe- reich durchgeführt. Diese zeigte die typischen Veränderungen der fibrösen Dysplasie, darunter jedoch durchaus Areale mit regelrechtem Osteoid und stellenweisen Osteoblastenanlagerungen. Trotz der zahlreichen Herde kam es

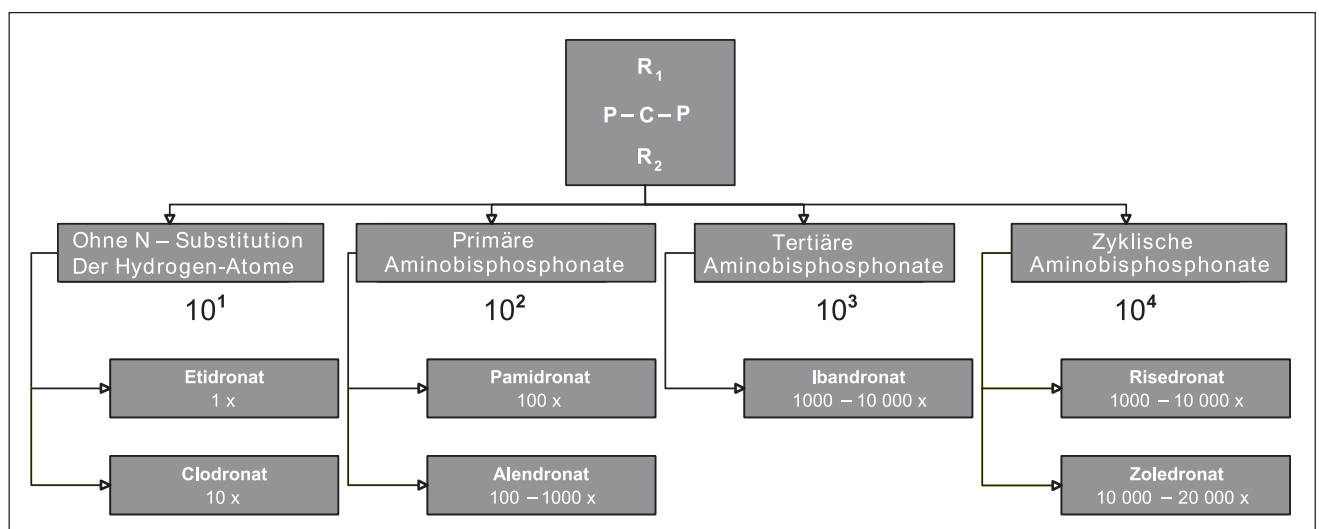


Abbildung 5: Relative Potenz der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der Seitenkette

zu keiner weiteren Fraktur. Ein Jahr postoperativ zeigt sich im ehemaligen Frakturbereich eine vollständige Durchbauung bei subjektiven Restbeschwerden von 1 auf der VAS-Skala. Bezüglich des Restskeletts besteht derzeit völlige Beschwerdefreiheit.

Patient 3 (4 Läsionen) zeigte die Hauptbeschwerdesymptomatik vor allem im Schaftbereich einer 1996 implantierten HTEP rechts bei radiologisch präexistenten dysplastischen Veränderungen. Unter der Bisphosphonattherapie konnte in den letzten Monaten eine deutliche Beschwerdebesserung bei gleichzeitiger diskreter Konsolidierung der radiologischen Veränderungen erzielt werden. Die erhöhten Osteocalcinwerte sanken in den Normbereich. Auch die AP-Werte zeigen eine rückläufige Tendenz.

Diskussion

Die polyostotische Form zählt zu den selteneren Formen der fibrösen Dysplasie. Die Läsionen nehmen an Größe und Anzahl gewöhnlich bis zum Ende der Skelettreihe zu, danach erfolgt eine Zunahme lediglich in 5 % der Fälle [8]. Es ist daher schwierig, eine ausreichende Zahl von Patienten an einzelnen Kliniken zu finden, um konkrete, statistisch abgesicherte Aussagen zu treffen.

Was in beinahe allen veröffentlichten Studien zum Ausdruck kommt, ist die ausgeprägte Schmerzlinderung bereits nach einigen Monaten. Auch die Labordaten lassen tendenziell auf eine Reduktion der Krankheitsaktivität rückschließen. Die verwendeten Parameter können den lokalen Knochenmetabolismus jedoch nicht widerspiegeln. Ebenso wenig geben globale apparative Methoden, wie

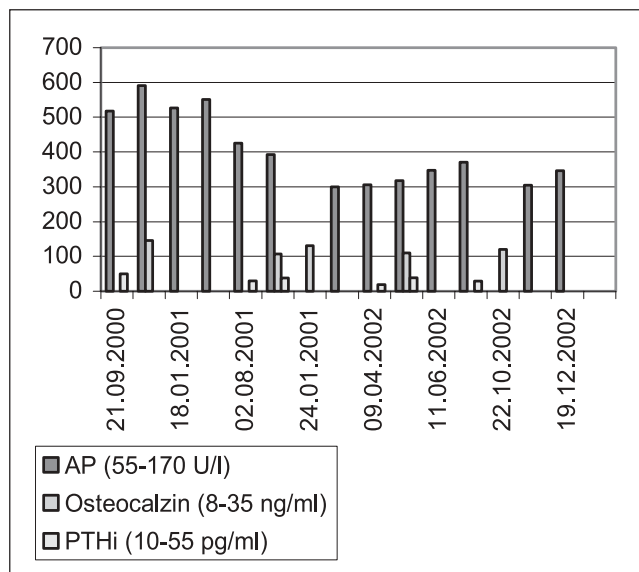


Abbildung 6: Patient 2: Halbierung der erhöhten AP-Werte durch Ibandronat

Röntgen, Szintigraphien oder Densitometrien, genaue Auskünfte über den Feinmechanismus des Regelkreises lokaler osteoklastärer und osteoblastärer Aktivierung.

Aufgrund der bekannten Wirkmechanismen der Bisphosphonate dürfen wir mit Recht annehmen, daß die Anwendung derselben einen lokal stabilisierenden Effekt zeigt. Die bisher veröffentlichten Daten zur Therapie der polyostotischen fibrösen Dysplasie mit Bisphosphonaten decken sich weitgehend mit unseren eigenen Ergebnissen und Erfahrungen. Wir können jedoch noch nicht für uns in Anspruch nehmen, den konkreten Nachweis der Wirksamkeit erbracht zu haben.

Die Forschung zur fibrösen Dysplasie bewegt sich immer mehr im Bereich der neueren molekularbiologischen Erkenntnisse. Man darf sich von zukünftigen Forschungsergebnissen verschiedene neue Therapieansätze zur Behandlung der polyostotischen fibrösen Therapie erwarten. Derzeit darf die Therapie mit Bisphosphonaten jedoch als den bisherigen rein symptomatischen Ansätzen überlegen angesehen werden, wenn sie unter kontrollierten Bedingungen eingesetzt wird.

Literatur:

1. Lichtenstein L, Jaffe HL. Fibrous dysplasia of bone. Arch Pathol 1942; 33: 777–816.
2. Albright F. et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. N Engl J Med 1937; 727–46.
3. Mirra JM et al. Bone Tumors. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989; 191ff.
4. Coley B. Neoplasms of bones and related conditions. Paul Hoeber Inc, New York, 1960; Vol. 1.
5. Weinstein LS et al. Activating mutations of the stimulatory G-protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991; 325: 1688–95; 1738–40.
6. Shenker A et al. An activating Gsa mutation is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 750–5.
7. Sakamoto A et al. A comparative study of fibrous dysplasia and osteofibrous dysplasia Gs-alpha mutation at the Arg201 codon: polymerase chain reaction-length polymorphism analysis of paraffin embedded tissues. J Mol Diagn 2000; 2: 67–72.
8. Greenspan A. Orthopedic Radiology. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, 2000; 605ff.
9. Lane JM et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. Clin Orthop 2001; 382: 6–12.
10. Bartl R et al. Das Bisphosphonatmanual. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin; 2001; 33ff.
11. Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: Spectacular increase in bone density. J Bone Min Res 1997; 8: 1314–5.
12. Parisi MS et al. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. J Clin Densito 2001; 4: 167–72.
13. Chapurlat RD et al. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. J Bone Min Res 1997; 12: 1746–52.
14. Keijser LC et al. Fibrous dysplasia of bone: management and outcome of 20 cases. J Surg Oncol 2001; 76: 157–66.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)