

22. Juli 2020

---

## FOP: Diagnostik und Behandlungsoptionen

Vor 14 Jahren wurde das FOP-Gen ACVR1 entdeckt und von Shore et al. (1) veröffentlicht: ein Meilenstein für Patienten mit Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) und Forscher auf dem Gebiet der seltenen Knochenerkrankungen. Aus diesem Grund gilt dieses Datum seither als internationaler FOP Awareness Tag (2). Die Identifikation des ACVR1-Gens erlaubte nicht nur Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus der FOP, sondern wurde auch zur Grundlage für die Entwicklung von zukünftigen Behandlungsmöglichkeiten. Aufgrund der extremen Seltenheit der Diagnose steht darüber hinaus aktuell eine deutliche Verbesserung der Diagnostik im Fokus der Behandler und Experten.

Schmerzhafte Schwellungen, spontan oder durch eine Verletzung ausgelöst, die mit der Zeit nicht vernarben, sondern verknöchern, sind Kennzeichen einer sehr seltenen und zugleich belastenden Diagnose: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP, Münchmeyer-Syndrom) – eine lebensbedrohliche und körperlich sehr einschränkende genetische Erkrankung, in deren Verlauf Muskeln und Binde- und Stützgewebe durch Knochen ersetzt werden (3).

### Frühzeitige Erkennung im Kindesalter essentiell

Als selten gilt eine Erkrankung, wenn weniger als 5 von 10.000 Einwohnern davon betroffen sind (4). Festgestellt wird das Vorliegen einer seltenen chronischen Krankheit häufig erst nach jahrelangem Verlauf. Etwa ein Viertel der Betroffenen warten 5-30 Jahre auf eine endgültige Diagnose (5). Die richtige und frühzeitige Erkennung ist jedoch gerade für Kinder mit einer seltenen Knochenerkrankung wie FOP – in Anbetracht ihrer schwerwiegenden Folgen – von großer Bedeutung. PD Dr. Oliver Semler, Leiter des Zentrums für Seltene Skeletterkrankungen im Kindes- und Jugendalter am Universitätsklinikum Köln, stellt in diesem Zusammenhang die zentrale Rolle der Kinderärzte als Erstkontakt der betroffenen Familien heraus: „An untypischen Stellen auftretende Verknöcherungen, oder bei Verknöcherungen ohne adäquaten Anlass, zum Beispiel nach einer Impfung, sollten dem behandelnden Pädiater immer zu denken geben. Eine frühzeitige Diagnose stellt bei einer Erkrankung, die progredient verläuft und zu schwersten Einschränkungen der Patienten sowie zu einer Verkürzung der Lebenszeit führt, den wichtigsten Einflussfaktor auf den Verlauf dar“. Laut dem Experten für seltene Knochenerkrankungen durchlaufen die betroffenen Familien aktuell bei Auftreten der ersten Symptome einen sehr langen Weg vom Chirurgen über den Onkologen, den Genetiker bevor letztlich die Vorstellung bei einem spezialisierten Zentrum erfolgt. Bereits bei Säuglingen können auffällige Fußformen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen einen Hinweis auf das Vorliegen der seltenen Erkrankung geben. Diese bilaterale Fehlstellungen in Form von verkrümmten oder verkürzten Großzehen sind bereits zur Geburt sichtbar (6).

### Bislang keine Therapie verfügbar

Aktuell gibt es keine Therapie für FOP und auch keine Möglichkeit, die Erkrankung zu verhindern. Das Krankheitsmanagement konzentriert sich daher auf die Vermeidung von Verletzungen, die symptomatische Behandlung von Schüben mit Cortison und einer Optimierung der Restfunktion (7). „Eine frühzeitige Versorgung mit Hilfsmitteln kann die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern“, bestätigt in diesem Zusammenhang Dr. Semler.

### Knochengewebe außerhalb des Skeletts

Bei der Fibrodysplasia Ossificans Progressiva handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung des Binde- und Stützgewebes (8). Es liegt eine Mutation des Activin-Rezeptors vor, die zu dessen Aktivierung führt. Folge der fehlerhaften Aktivierung des Rezeptors ist die Bildung von Knochen an dafür untypischen Orten, das Phänomen

der heterotopen Ossifikation (9). „Im Rahmen eines kleinen Traumas oder inflammatorischen Geschehens kommt es zu einer Wandlung mesenchymaler Vorläuferzellen über eine Knorpel-Zwischenstufe zu knochenbildenden Zellen und letztlich zur Verknöcherung des Weichgewebes“, erläutert Prof. Dr. Dr. Eric Hesse, Direktor des Instituts für Molekulare Muskuloskeletale Forschung der LMU in München, den zugrunde liegenden Pathomechanismus. Mesenchymale Vorläuferzellen kommen in verschiedenen Gewebearten vor, verfügen über ein großes Proliferations- und Differenzierungspotenzial und dienen der Regeneration von z.B. Muskeln und anderen Gewebetypen. Unter bestimmten Bedingungen, z.B. bei der FOP, kann dieser Prozess fehlgeleitet sein und zu krankhaften Veränderungen führen (10).

## **Erste Ansätze zur gezielten Behandlung**

Wie für die meisten seltenen und sehr seltenen Erkrankungen gibt es bisher keine gezielte Therapiemöglichkeit zur Behandlung der FOP. Dennoch befinden sich die krankhaften zellulären- und molekularen Prozesse seit längerem im Visier der Forschung und bieten eine vielversprechende Perspektive bei der Entwicklung zielgerichteter Therapien. „In klinischer Prüfung befinden sich derzeit Substanzen, die in die krankhafte Entstehung und Aktivität der knochenbildenden Zellen eingreifen und diese reduzieren. Dies mildert bei FOP-Patienten möglicherweise den Verlauf von Krankheitsschüben hinsichtlich der Verknöcherung des Weichgewebes“, fasst Prof. Hesse die aktuellen klinischen Entwicklungen zusammen.

Quelle: Ipsen

### **Literatur:**

- (1) Shore EM, et al. *Nat Genet.* 2006;38:525–7. Epub 2006 Apr 23.
- (2) [https://www.ifopa.org/fop\\_awareness\\_day](https://www.ifopa.org/fop_awareness_day) letzter Zugriff 23/03/2020.
- (3) Kaplan FS, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):191–205.
- (4) Richter T, et al. *Value Health* 2015;18:906–14.
- (5) Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe. <https://www.eurordis.org> letzter Zugriff 27/02/2020.
- (6) Kitterman JA, et al. *Pediatrics.* 2005;116(5):e654–61.
- (7) Pignolo RJ, et al. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2(0 2):437–48.
- (8) Kaplan FS, et al. *Model Mech.* 2012;5(6):756–62.
- (9) Chakkalakal SA, et al. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1666–75.
- (10) Williams IV JT, et al. *Am Surg* 1999; 65: 22–6.