

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen  
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Knochenstoffwechsel bei  
entzündlich-rheumatischen  
Erkrankungen**

Peichl P

*Journal für Mineralstoffwechsel &  
Muskuloskeletale Erkrankungen*

2015; 22 (1), 5-9

**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](http://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**



# Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

P. Peichl

**Kurzfassung:** Autoimmunerkrankungen, insbesondere die chronische Polyarthrit, sind mit einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko assoziiert. Die direkte lokale Interaktion des Immunsystems mit dem Knochen am Gelenk führt unbehandelt zur Gelenkdestruktion. Eine Vielzahl von Studien zeigt den kausalen Zusammenhang zwischen proinflammatorischer Zytokinaktivierung und osteoklastärer Knochenresorption. Inflammation, Kortikosteroide und Immobilität sind die wichtigsten kausalen Gründe für das erhöhte Osteoporoserisiko. Systemische Immunsuppression mit erkrankungsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten scheint das Risiko von systemischer

Osteoporose und erhöhter Frakturinzidenz zu reduzieren.

**Schlüsselwörter:** proinflammatorische Zytokine, Biologika, Kortison, Frakturen

**Abstract: Bone Metabolism and Inflammation in Autoimmune Diseases.** Autoimmune diseases, especially rheumatoid arthritis, are associated with an increased risk of osteoporosis and fractures. The interaction of the immune system with the skeleton leads to joint destruction in rheumatoid arthritis and other forms of arthropathies.

Several studies demonstrated a causative link between proinflammatory cytokines and bone resorption by stimulating osteoclast activation. Inflammation, corticosteroids, and immobility are the main causative pathophysiological reasons. The relationship between rheumatic autoimmune diseases, inflammation, and osteoporosis suggests that systemic immunosuppression with disease-modifying antirheumatic drugs may reduce the risk for osteoporosis and osteoporotic fractures. **J Miner Stoffwechs 2015; 22 (1): 5–9.**

**Key words:** proinflammatory cytokines, biologics, corticosteroids, fractures

## ■ Einleitung

Zahlreiche entzündliche Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, systemischer Lupus erythematoses oder Morbus Crohn gehen langfristig mit einem deutlich erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko einher.

Patienten mit rheumatoider Arthritis, als die häufigste rheumatische Erkrankung, haben mit zunehmender Krankheitsdauer ein bis zu 3-fach erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung [1]. Dabei sind sowohl Glukokortikoide als Bridging-Therapie als auch die Inaktivität im Rahmen der Erkrankung beteiligt. Dazu kommt mitunter bei weiblichen Patienten auch noch die postmenopausale Osteoporose. Eine ganz wesentliche zentrale Rolle spielt aber auch die direkte Inflammation am Gelenk und Knochen. Üblicherweise lassen sich die 3 wesentlichen Faktoren lokale Inflammation, Glukokortikoide und Immobilität nicht sauber voneinander trennen [2] (Tab. 1).

## ■ Autoinflammation

Generell führen unabhängige Mechanismen wie Auto- oder Proinflammation zum Knochenabbau und systemischen Knochenverlust bei chronisch entzündlichen Erkrankungen. Ein Zusammenhang lässt sich sogar schon ohne erkennbare manifeste Grunderkrankung bei lediglich leicht erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CRP) erkennen. So zeigte die Bruneck-Studie bei Menschen mit einem CRP zwischen 1,09 und 2,52 mg/l ein 2,6-fach höheres Risiko für osteoporotische Knochenbrüche als Probanden und Patienten mit einem CRP von < 1,09 mg/l. Bei Patienten mit einem CRP von > 2,52 mg/l war im Ver-

**Tabelle 1:** Die wichtigsten pathophysiologischen Faktoren für das Auftreten einer Osteoporose bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.

1. Inflammation
2. Glukokortikoide
3. Inaktivität

gleich zur Referenzgruppe das nicht traumatisch bedingte Frakturrisiko sogar um das 8-Fache gesteigert [3].

## ■ Knochenphysiologie und rheumatische Erkrankungen

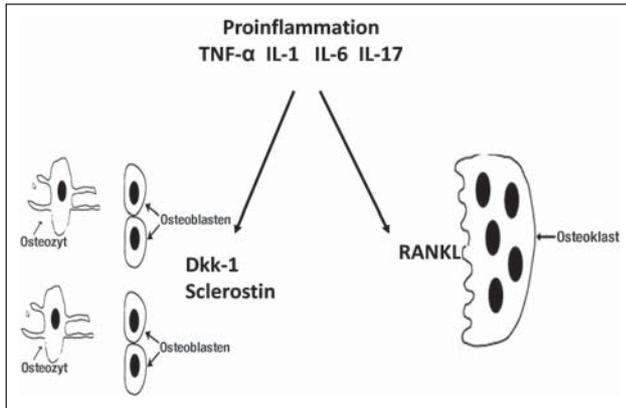
Bei der rheumatoiden Arthritis führt die autoimmunologische Inflammation zu einer lokalen juxtaartikulären Osteoporose an den Gelenken. In weiterer Folge entsteht die Erosion, ein streng osteoklastärer Prozess [4]. Anschließend kommt es durch die generalisierte Inflammation auch zu einer systemischen Osteoporose und Knochenstrukturdefekten sowohl im trabekulären als auch im kortikalen Bereich. Der pathophysiologische gemeinsame Prozess ist die Entkoppelung der Aktivität der Osteoklasten von der Osteoblastenaktivität. Es kommt zu einer durch Entzündungsfaktoren medierte Aktivierung der Osteoklasten und zu einer laufenden Hemmung der Osteoblastenfunktion. Dieser Mechanismus ist für die lokale juxtaartikuläre Osteoporose, das Auftreten der Erosionen, aber auch für die systemische Verminderung der Knochenmasse am gesamten Skelett verantwortlich [5]. Für Patienten mit anderen peripheren Arthritiden, wie Psoriasisarthritis, sind diese Zusammenhänge, abseits von der Kortisontherapie, nicht so klar gesichert. Hier kommt es neben den Usuren zu knochenappositionellen Gelenksveränderungen ähnlich der Polyarthrose mit gestörter Knochen-Gelenksknorpeltextur ohne primäre Entzündung.

Der Knochen ist eine lebende Substanz und unterliegt bis ins höchste Alter kontinuierlichen Umbauvorgängen, und das nicht nur nach Verletzungen oder Entzündungen. Nach ca. 6–7

Eingelangt am 14. Juli 2014; angenommen am 15. Juli 2014

Aus der Internen Abteilung I, Evangelisches Krankenhaus Wien

**Korrespondenzadresse:** Prim. Priv.-Doz. Dr. Peter Peichl, MSc, Interne Abteilung I, Evangelisches Krankenhaus Wien gemeinnützige Betriebsgesellschaft m.b.H., A-1180 Wien, Hans-Sachs-Gasse 10–12; E-Mail: p.peichl@ekhwien.at



**Abbildung 1:** Die wesentlichen osteologischen Regulationssysteme und die zentralen Zytokine der synovialen Proinflammation.

Jahren ist auf physiologischer Weise bis ins hohe Alter eine komplette Erneuerung der Knochenstrukturen gegeben. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr erreicht jeder Mensch sein persönliches Maximum an Knochendichte, seine „peak bone mass“.

Daher haben auch schon verhältnismäßig kleine metabolische oder entzündliche Einflüsse auf dieses System über die Zeit gesehen teilweise dramatische Konsequenzen.

Drei hochspezialisierte Zellsysteme steuern den Knochenumbau: Osteoblasten bauen Knochen an. Die von Knochenmatrix umgebenen Osteozyten detektieren in weiterer Folge Schädigungen am Knochen und leiten diese an die Osteoklasten weiter, die für den Knochenabbau verantwortlich sind. Physiologisch besteht nach abgeschlossenem Wachstum des Skelettsystems eine ausgeglichene Bilanz zwischen Knochenbildung und Resorption, ca. 18–20 % pro Jahr. Diese Balance wird durch ein fein abgestimmtes Kommunikationssystem zwischen Aufbau und Abbau („coupling“) gewährleistet. Reguliert werden diese Vorgänge über verschiedene Hormone. Neben Calcitonin und Parathormon ist es vor allem Vitamin D als zentrales Hormon der Kalziumstoffwechselregulation, das die zellulären Vorgänge der Osteoblasten-, Osteoklasten- und Osteozytenfunktion mitreguliert.

Der Knochen steht – neben seinen Aufgaben als Stützorgan und Kalziumspeicher für alle relevanten elektrophysiologischen Vorgänge in unserem Körper – auch über seine zellulären Elemente in einer laufenden Kommunikation mit dem Immunsystem. Proinflammatorische Signale regulieren die Geschwindigkeit und das Ausmaß, sowohl systemisch als auch lokal, von Knochenan- und -abbau.

Vitamin D und Kalzium sind die Basis des Knochenstoffwechsels. Neben hormonellen Faktoren spielen noch die zellulären Regulationssysteme der Osteozyten-, Osteoblasten- und Osteoklastenaktivierung für den Knochenmetabolismus eine bedeutende Rolle.

Für die Aktivierung der Osteoklasten und den Knochenabbau sind vor allem das immunologisch relevante RANK- und RANK-Ligand-Osteoprotegerin-System und auf der anderen Seite für die Aktivierung der Osteoblasten das Sclerostin/Wnt/Dickkopf-System verantwortlich (Abb. 1).

Das RANK- und RANK-Ligand-Osteoprotegerin-System, selbst ein proinflammatorisches Aktivierungssystem, steht in einer laufenden Kommunikation mit dem Immunsystem und führt bei Aktivierung zu einer vermehrten proinflammatorischen Zytokinaktivierung [3]. Osteoblasten, aber auch Lymphozyten bilden RANKL („receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand“), ein Zytokin aus der TNF-Familie, das an Vorläuferzellen bindet und deren Differenzierung zu Osteoklasten über den Rezeptor RANK („receptor activator of nuclear factor kappa-B“) stimuliert. RANKL wird durch proinflammatorische Botenstoffe stimuliert. Neben TNF- $\alpha$  induzieren Interleukin-1, Interleukin-6 und Interleukin-17 die RANKL-Expression und somit die Knochenresorption durch aktivierte Osteoklasten [6].

So liegen experimentelle Daten vor, wonach etwa TNF- $\alpha$  oder die Interleukine IL-1 beta, IL-6 und IL-17 direkt oder indirekt – unter anderem über eine Absenkung von Osteoprotegerin bzw. eine Zunahme des RANK-Liganden – Osteoklasten und damit den Abbau von Knochen stimulieren. Gehemmt wird RANKL durch Osteoprotegerin, ein wie RANKL von Osteoblasten gebildetes Zytokin [7]. Entzündliches Bindegewebe (Pannus) bei der rheumatoiden Arthritis enthält relativ viel RANKL und wenig Osteoprotegerin und bietet somit ein biochemisches Milieu, das die Osteoklastendifferenzierung begünstigt. Osteoklasten werden von Zellen des Immunsystems aktiviert, umgekehrt beeinflussen Osteoklasten jedoch auch die Entwicklung des Immunsystems. Vergleichbar zu dendritischen Zellen sind Osteoklasten in der Lage, Eigen- und Fremdartigene zu präsentieren und T-Lymphozyten zu aktivieren. Zudem spielt RANKL bei der glukokortikoidinduzierten Osteoporose eine entscheidende Rolle und verlängert die Lebensspanne von Osteoklasten.

Unter inflammatorischen Bedingungen produzieren auch aktive T-Lymphozyten RANK-Ligand und steigern somit die Osteoklastogenese. Nach einer Resorptionsphase bauen Osteoblasten erneut Knochen an, bis die Resorptionszonen wieder ausgefüllt sind. Verändert sich das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten zugunsten letzteren, resultiert daraus sowohl begrenzt die Usur als auch systemisch der Verlust der Bruchfestigkeit des Knochens im Sinne einer Osteoporose. Lokal sind Osteoblasten und Osteoklasten in einer Funktionseinheit zusammengefasst, die auf kleinstem Raum den Knochenumbau bewerkstelligt. Die Zahl dieser Umbaueinheiten ist oft auch gegenüber Gesunden deutlich gesteigert. Die Kommunikationswege zwischen diesen beiden Zelltypen sind RANK und RANK-Ligand und der lösliche RANK-Rezeptor Osteoprotegerin. Unter inflammatorischen Bedingungen produzieren auch aktive T-Lymphozyten RANK-Ligand und steigern somit die Osteoklastogenese [8].

## ■ Usuren und/oder Knochenapposition (Abb. 2)

Sclerostin/Wnt/Dickkopf-System oder Wnt/beta-Catenin-Signalweg: Die Aktivierung dieser komplexen Molekülkaskade ist auch für das Knochenwachstum entscheidend und stellt die physiologische Antwort auf eine erhöhte mechanische Beanspruchung des Knochens dar. Wnt-Liganden fördern die Ent-

wicklung von Osteoblasten aus mesenchymalen Vorläuferzellen und hemmen die Osteoklastogenese durch Stimulation von Osteoprotegerin in Osteoblasten. Eine niedrige Wnt-Aktivität führt daher zu einer reduzierten Knochenbildung und einer erhöhten Knochenresorption [9].

Auch bei heterotopen Ossifikationen oder Polyarthrose findet sich eine Aktivierung dieses Signalwegs. Pathologische Kalzifizierungsprozesse zeigen sich häufig als Residuen nach Entzündungsprozessen, z. B. Lymphknotenverkalkungen bei der Tuberkulose oder Sarkoidose, verkalkte Spritzenabszesse oder Weichteilverkalkungen nach Verletzungen oder Operationen. Das zelluläre Programm zur Generierung von Gewebeverkalkungen läuft relativ uniform und unabhängig von der Art des schädigenden Agens ab und hat offensichtlich die Funktion, einen entzündlichen Prozess einzugrenzen und dessen Ausbreitung in gesundes Gewebe zu verhindern [10].

COX-1- und COX-2-Hemmer reduzieren die heterotope Ossifikation nach Gelenkersatzoperationen signifikant und kommen daher routinemäßig nach Implantation von Gelenkprothesen zum Einsatz. Mehrere Arbeiten zeigen, dass COX-1- und COX-2-Hemmer den Wnt/beta-Catenin-Signalweg hemmen, vermutlich überwiegend durch Hemmung der PGE<sub>2</sub>-Bildung [11].

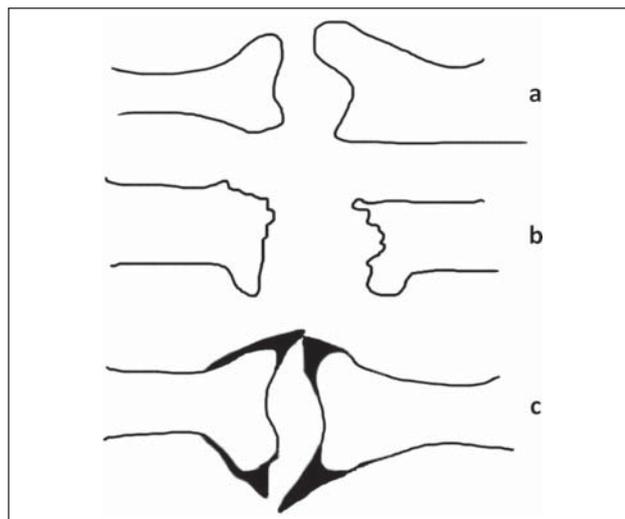
Während es bei der rheumatoiden Arthritis zu einer entzündlich bedingten Knochenresorption kommt, wird bei der Arthrose, der axialen Spondylarthritis und auch der Psoriasisarthritis neuer Knochen angebaut.

Sclerostin ist das Genprodukt des Sost-Gens und wird spezifisch von Osteozyten produziert. Sclerostin reduziert die Knochenneubildung durch Hemmung des Wnt/beta-Catenin-Signalwegs in Osteoblasten. Genetische Defekte von Sost führen zu verminderten Sclerostin-Spiegeln und zu hypersklerosierenden Knochenkrankungen (Van-Buchem-Erkrankung, Osteosklerose). Der osteoanabole Effekt von Parathormon wird partiell durch eine Hemmung von Sclerostin und Dickkopf-1 vermittelt, beide Proteine sind Inhibitoren des Wnt-Signalwegs [12].

Eine besonders niedrige Sclerostin-Expression und erniedrigte Serumspiegel finden sich bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, invers korrelierend mit der Entwicklung von Syndesmophyten. Die Hemmung der Sclerostin-Freisetzung ist ein attraktiver Erklärungsansatz für die bekannten osteoprotektiven Effekte des Östrogens. Allerdings könnte ein erniedrigtes Sclerostin auch zu einem verstärkten Osteophytenwachstum bei der Polyarthrose beitragen.

## ■ Humorale Autoimmunität

Ein weiterer Mechanismus, der den lokalen Knochenmassenverlust bei der rheumatoiden Arthritis triggert, sind ACPAs (Autoantikörper gegen citrulliniertes Peptid). In präklinischen Studien zeigt sich, dass durch ACPAs unabhängig von der Entzündung Osteoklasten dosisabhängig aktiviert werden und dies mit dem Auftreten von Usuren korreliert [13]. Bei Patienten mit ACPA-Positivität beginnen die strukturellen Verände-



**Abbildung 2:** (a) Normale Gelenksituation; (b) resorptive, rheumatoide-Arthritis-typische Gelenkserosion und Usur (OC > OB, RANKL erhöht, WNT & BMP erniedrigt); (c) knochenappositionelle Veränderungen wie bei Spondylarthropathie, Psoriasisarthritis und Fingerpolyarthrose (OB > OC, RANKL erniedrigt, WNT & BMP erhöht).

rungen zur Knochenzerstörung schon weit vor der Diagnosestellung einer definitiven rheumatoiden Arthritis und dies revidiert zum Teil die Annahme, dass Knochenzerstörung an synoviale Proliferation gebunden ist [14].

## ■ Vitamin D und Immunsystem

Eine Besonderheit von Vitamin D ist auch dessen antimikrobielle und immunmodulatorische Eigenschaft [15]. Besonders ältere Menschen leiden häufig an Infektionen. Ursache ist eine mit fortschreitendem Alter zunehmende Immunschwäche mit Nachlassen der adaptiven Immunantwort, die teilweise auch auf die hohe Prävalenz von Vitamin-D-Insuffizienz bei älteren Menschen zurückzuführen ist. Diese Vitamin-D-Defizienz und -Insuffizienz wirkt umso dramatischer, da es physiologischerweise im Alter insgesamt zu einem proinflammatorischen Zustand kommt, der auch als Entzündungsaltern („Inflammaging“) bezeichnet wird. Diese Neigung zur Proinflammation könnte in Zeiten, in denen es noch keine Antibiotika gab, einen Überlebensvorteil geboten haben. Vitamin D kann in Monozyten bzw. Makrophagen, wenn es in ausreichender Menge produziert wird, auf autokrinen und parakrinen Weg die Phagozytoseaktivität sowie die Bildung von Sauerstoffradikalen stimulieren. Zusätzlich bewirkt Vitamin D die Freisetzung von antibakteriell und antiviral wirksamen Proteinen aus der Familie der Cathelicidine.

## ■ Methotrexat (MTX)

Patienten mit rheumatoider Arthritis unter niedrig dosierter MTX-Monotherapie (zwischen 10 und 30 mg pro Woche) zeigen anhand klinischer Studien gleichzeitig eine Kontrolle der Entzündung, der Knochenabbauwirkungen und eine Verbesserung der Mobilität [16]. Die antiinflammatorische und antiautoimmunologische Wirkung beruht auf der Hemmung der Ribonukleotid-Transformylase und führt zur intrazellulären Akkumulation von Adenosin, als Grundlage obiger Eigenschaften.

**Tabelle 2:** Aus osteologischer Sicht relevante Effekte an Zielparametern, wie Hemmung der Osteoklasten, Stimulierung der Osteoblasten, Zunahme der Knochendichte und Fraktur-reduktion.

	Osteoklasten (Hemmung)	Osteoblasten (Stimulation)	BMD (Zunahme)	Frakturen (Reduktion)
TNF- $\alpha$ -Blocker	+	+	+	-
Tocilizumab	+	+	+	-
Anakinra	+	-	-	-
Rituximab	+	-	-	-
Abatacept	+	-	-	-

+: positive Wirkung; -: keine oder negative Wirkung; (!): uneinheitlich oder nur DXA-Effekte ohne Frakturdaten.

**Tabelle 3:** Aus rheumatologischer Sicht relevante Zielparameter: anti-erosive Wirkung, Hemmung der juxtaartikulären Osteoporose, Reduktion der systemischen Osteoporose (BMD & Fraktur-reduktion) und antiinflammatorische Wirkung.

	Anti-erosiv	Juxtaartikuläre Osteoporose	Systemische Osteoporose	Inflammation
TNF- $\alpha$ -Blocker	+	+	(+)	+
Tocilizumab	+	+	(+)	+
Anakinra	+	(+)	-	+
Rituximab	+	-	-	+
Abatacept	+	-	-	+
Denosumab	+	+	+	-
Methotrexat	+	-	-	+

+: positive Wirkung; -: keine oder negative Wirkung; (!): uneinheitlich oder nur DXA-Effekte ohne Frakturdaten.

Begleitende Kortikoidtherapie, als Bridging oder Dauertherapie, hebt die knochenneutralen Resultate auf. Höhere MTX-Dosen haben sehr wohl negative Effekte auf den Knochen, insbesondere auf die Osteoblastenfunktion und die Knochendichte, wie in der Onkologie beschrieben [17].

## ■ Biologika

Zu diesem Thema ist in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von ausgezeichneten Übersichtsarbeiten publiziert worden. In all diesen Arbeiten konnte detailliert die Wirkung auf den Knochen und insbesondere auf den Knochenmetabolismus beschrieben werden [18].

Tabelle 2 zeigt aus osteologischer Sicht, anhand der vorliegenden Literatur (im hoch dreistelligen Bereich), eine differenzierte Betrachtung und Bewertung der derzeit am Markt befindlichen immunmodulatorischen Basistherapien hinsichtlich ihrer Wirkung auf Osteoklasten-, Osteoblastenfunktion, Zunahme der Knochendichte und mögliche Fraktur-reduktion.

Tabelle 3 stellt die Wirkungen aller Substanzen aus rheumatologischer Sicht dar. Allen Biologika und MTX gleich ist natürlich der antiinflammatorische Effekt.

Denosumab als ein rein osteologisches Biologikum hat aus Sicht der Rheumatologie auch eine anti-erosive Wirkung, eine Wirkung gegen die juxtaartikuläre Osteoporose und positive Effekte hinsichtlich der systemischen Osteoporose, zusätzlich bewirkt es auch eine Zunahme der Knochendichte und eine

**Tabelle 4:** Anhand der vorliegenden Studien lassen sich die ausgeprägten Wirkungen aller 5 derzeit zur Therapie zur Verfügung stehenden TNF- $\alpha$ -Blocker und Tocilizumab wie folgt zusammenfassen:

Anstieg Formationsparameter
Hemmung Resorptionsparameter
Ansteigende Knochendichte
Bei vertebralen und nichtvertebralen Frakturen kein Effekt

Reduktion von osteoporosebedingten Frakturen. Was Denosumab nicht kann: Es zeigt keine antiinflammatorische Wirkung und somit keine klinische Besserung der Arthritis.

Vor allem die TNF- $\alpha$ -Blocker haben auf den spezifischen Entkoppelungsprozess der Osteoklasten und Osteoblasten bei der rheumatoiden Arthritis ihre wesentliche Wirkung. Somit ergibt sich für die TNF- $\alpha$ -Blocker und Tocilizumab eine generalisierte anti-erosive, antijuxtaartikuläre Osteoporosewirkung, zudem positive Effekte hinsichtlich der Zunahme der Knochenmasse und logischerweise ein direkter antiinflammatorischer Effekt (Tab. 4).

Eine Reihe von Serum-Markern bildet An- und Abbauvorgänge im Knochen relativ gut ab. Unter TNF-Blockade fallen die Knochenabbaumarker CTX und ICTP rasch ab, während die Knochenaufbaumarke OC und Prokollagen I konstant bleiben oder leicht zunehmen.

Die Hemmung der erhöhten osteoklastären Funktion betrifft alle Präparate. Stimulierend auf die Osteoblasten wirken nur die TNF- $\alpha$ -Blocker und Tocilizumab und damit verbunden ist auch wahrscheinlich die Zunahme der Knochendichte. In der vorliegenden Literatur gibt es derzeit keinerlei Hinweise, dass die Therapie mit diesen Substanzen eine nachweisliche Reduktion osteoporosebedingter Frakturen erreicht. Die TNF- $\alpha$ -Blockade bewirkt im osteologischen System eine Korrektur des gestörten Gleichgewichts zwischen Knochenab- und -abbau im Sinne der Verminderung des Abbaus.

Die IL-6-Rezeptor-Blockade durch Tocilizumab (TCZ) zeigt, dass Erosionen bei der RA rückgängig gemacht werden können [19]. Dieser Effekt scheint auch unabhängig von der klinischen Wirkung – gemessen mit Composit-Scores oder an der Höhe des CRP-Serumspiegels – zu sein [20]. In letzter Zeit mehren sich aber auch Hinweise auf eine allgemeine Wirkung am Knochen (gemessen mittels DXA). Dieser Effekt war nicht nur gelenksnahe, sondern auch an der LWS nachweisbar [21–23]. Es zeigte sich, dass TCZ kombiniert mit Methotrexat (MTX) bei der RA nicht nur den Knorpelabbau sowie das proteolytische Enzym MMP-3, sondern auch die mit Knochenresorptionsmarkern gemessene systemische Knochenresorption hemmt [24]. Die Ergebnisse in dieser Studie waren umso besser, je höher die klinische Ansprechrate (gemessen anhand der ACR-Responsekriterien) war.

Anakinra wirkt direkt anti-erosiv und, anhand der vorhandenen Literaturdaten differenziert, möglicherweise auch gegen die juxtaartikuläre Osteoporose, aber es sind keine Effekte hinsichtlich der Zunahme der Knochendichte verifizierbar. Für Rituximab und Abatacept sind aus osteologischer Sicht

derzeit nur anti-erosive Effekte beschrieben. Literatur zum Thema einer Verminderung der juxtaartikulären Osteoporose oder Zunahme der Knochendichte (systemische Osteoporose) findet sich nicht [25].

IL-17 ist sowohl für die Arthritis als auch für die Hemmung des Knochenabbaus relevant. Die Blockade von IL-17 und des IL-17-Rezeptors verminderte in Tiermodellen der rheumatoiden Arthritis das Ausmaß der Entzündung sowie die Zahl der Knochenerosionen [16].

Für die Therapie mit IL-12/23 Ustekinumab liegen derzeit noch keine Daten vor.

## ■ Zusammenfassung

Der Knochen selbst ist ein immunkompetentes Organ und steht mit seinen regulatorischen Systemen in einer permanenten Kommunikation mit den wesentlichen humoralen und zellulären Elementen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems.

Proinflammatorische Konditionen wie zum Beispiel die rheumatoide Arthritis führen zu einer massiven negativen strukturellen Beeinflussung der knöchernen Strukturen, zu lokaler Gelenkszerstörung und zur systemischen Osteoporose mit erhöhter Frakturinzidenz.

Auch wichtige systemisch-therapeutische Maßnahmen wie die orale Glukokortikoidtherapie verstärken und amplifizieren diese Mechanismen.

Es lassen sich alle derzeit am Markt befindlichen Biologika für die Therapie der rheumatoiden Arthritis oder anderer Autoimmunerkrankungen hinsichtlich ihrer osteologischen Wirkungen differenziert betrachten und bewerten.

Unterschiede einzelner Biologika oder MTX sowie Denosumab lassen sich durch differenzierte immunologische Effekte bei der Inhibierung des autoinflammatorischen Immun-

prozesses und aus osteologischer Sicht erklären (Abb. 1, Tab. 2, 3).

Anhand der vorhandenen Literatur sind es vor allem die TNF- $\alpha$ -Blocker und Tocilizumab, die die Entkoppelung der osteoklastär-osteoblastären Funktion überwinden und eine Zunahme der Knochendichte sowie lokal eine Reduktion von osteoklastär bedingten Usuren erreichen.

## ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur:

- Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23–7.
- Rauner M, Hofbauer LC, Aringer M. Lokale und systemische Knocheneffekte bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2012; 71: 860–73.
- Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 210.
- Kleyer A, Schett G. Arthritis and bone loss: a hen and egg story. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 80–4.
- Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88–91.
- Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F, et al. Receptor activator of NF- $\kappa$ B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2001; 276: 20659–72.
- Ainola M, Mandelin J, Liljeström M, et al. Imbalanced expression of RANKL and osteoprotegerin mRNA in pannus tissue of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 240–6.
- Li H, Hong S, Qian J, et al. Crosstalk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4+ and CD8+ T cells. *Blood* 2010; 116: 210–7.
- Glass DA 2<sup>nd</sup>, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005; 8: 751–64.
- Serra A, Chang HD. Interferenz Immunsystem und Knochenreparatur. *Z Rheumatol* 2014; 73: 163–4.
- Bartlett CS, Rapuano BE, Lorich DG, et al. Early changes in prostaglandins precede bone formation in a rabbit model of heterotopic ossification. *Bone* 2006; 38: 322–32.
- Seybold D, Schildhauer TA, Gessmann J, et al. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells is promoted by a leukocytes containing fibrin matrix. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 719–26.
- Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest* 2012; 122: 1791–802.
- Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 854–60.
- Pietschmann P, Peterlik M, Willheim M. Bedeutung von Vitamin D im Immunsystem. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10 (3): 13–5.
- Ricciardi BF, Paul J, Kim A, et al. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune diseases. *Osteoporos Int* 2013; 24: 423–32.
- Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 789–96.
- Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1023–36.
- Finzel S, Rech J, Schmidt S, et al. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 396–400.
- Smolen JS, Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 687–93.
- Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy improves bone mineral density as well as tnf blockers plus methotrexate with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. An open-label randomized clinical trial. T-BONE Trial. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (Suppl 10): 396.
- Pierguidi S, Bertoldi I, Adinolfi A, et al. Effects of tocilizumab on bone density and metabolism in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 668.
- Kilasonia L, Kirvalidze N, Lagvilava L. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis and bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl 3): 669.
- Garnero P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33–43.
- Strand V, Kavanaugh AV. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (Suppl 3): iii10–iii16.

## ■ Relevanz für die Praxis

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen führen über proinflammatorische Zytokine zu einer erhöhten osteoklastär bedingten, sowohl lokalen als auch systemischen Knochenresorption. Basistherapeutika, insbesondere TNF- $\alpha$ -Blocker, blockieren diese Aktivität.

Kortikosteroide als Überbrückungstherapie oder laufende systematische Dauertherapie führen direkt zu einem raschen systemischen Knochenabbau und in weiterer Folge zu einer Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko. Dies sollte bei allen Therapieüberlegungen mit Kortikosteroiden berücksichtigt werden.

# 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](#)