

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

Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

P. Peichl

Antikörpertherapie in der Osteologie

R. Kocijan

Primary Osteoporosis – Immunological Aspects

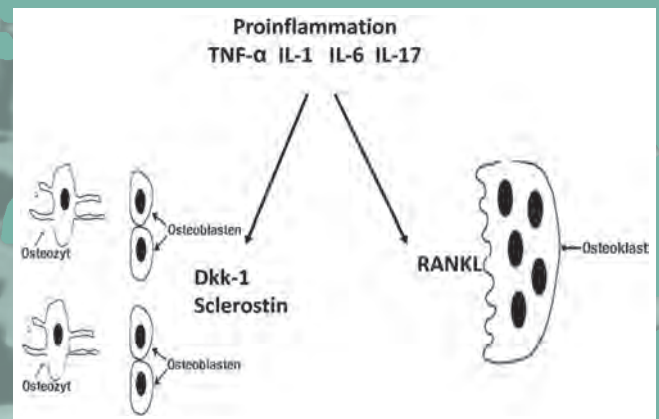
P. Mikosch

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Pharma-News



Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/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. 022031108M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10; Preis: EUR 10,-

**JETZT AUCH ALS S.C.-FERTIGSPRITZE
IN DER GELBEN BOX (RE1)*!**



DIE BESSERE MONO FÜR DIE KOMBI

Als IL-6R-Antagonist moduliert RoACTEMRA® die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Gleichzeitig werden Monozyten, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten inhibiert. Damit deckt sich das Wirkspektrum von MTX teilweise mit jenem von RoACTEMRA®.¹ Wenn auf eine Kombinationstherapie verzichtet werden muss, bietet sich daher eine Monotherapie mit RoACTEMRA® an.²

• RoACTEMRA®
tocilizumab

Inhalt

Editorial	4
P. Pietschmann	
Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen	5
P. Peichl	
Antikörpertherapie in der Osteologie	10
R. Kocijan	
Primary Osteoporosis – Immunological Aspects	13
P. Mikosch	

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften	19
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	22
Osteologie – P. Mikosch	24
Rheumatologie – R. Lunzer	26
Pharma-News	29
Richtlinien für Autoren	18
Impressum	30

Titelbild: Die wesentlichen osteologischen Regulationssystem und die zentralen Zytokine der synovialen Proinflammation. Aus: P. Peichl, Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, S. 6, Abb. 1.

Herausgeber:

H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien
R. W. Gasser, Innsbruck

S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg



Editorial

Osteoimmunologie

Die Osteoimmunologie ist ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, welches die Beziehungen zwischen dem Knochen und dem Immunsystem untersucht [1, 2]. Bereits Jahrzehnte vor der Prägung des Begriffes „Osteoimmunologie“ war erkannt worden, dass Osteoklasten durch Fusion von mononukleären Vorläuferzellen entstehen und dass proinflammatorische Zytokine, wie Tumornekrosefaktor- α oder Interleukin-1 β , die Generation und Aktivierung von Osteoklasten und damit die Knochenresorption stimulieren [3, 4]. Die Identifikation von „Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand“ (RANKL) als zentralen osteoklastenregulierenden Faktor stellte einen weiteren Meilenstein der Osteoimmunologie dar [5–7]. Interaktionen zwischen dem Immunsystem und dem Knochen sind nicht nur für das Verständnis des Knochenabbaus, sondern auch für die Regulation der Osteogenese von Bedeutung [8].

Der vorliegende Themenschwerpunkt des *Journals für Mineralstoffwechsel* ist dem Thema „Osteoimmunologie“ gewidmet. Die rheumatoide Arthritis kann als Prototyp einer osteoimmunologischen Erkrankung betrachtet werden; im Artikel von **Peter Peichl** wird der Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen behandelt [9]. Die Arbeit beleuchtet nicht nur die Pathophysiologie der Knochenveränderungen bei der rheumatoiden Arthritis, sondern stellt auch osteoimmunologische Wirkmechanismen von Medikamenten, welche in der Rheumatologie angewendet werden, dar. In der zweiten Arbeit des Themenschwerpunktes gibt **Peter Mikosch** einen Überblick über osteoimmunologische Aspekte in der Pathogenese der primären Osteoporose [10]. Unter anderem werden die Auswirkungen des Östrogenmangels auf die Produktion von proinflammatorischen bzw. knochenresorbierenden Zytokinen und das „Inflammaging“ dargestellt. Im dritten Artikel werden von **Roland Kocijan** der aktuelle Stand und zukünftige Entwicklungen der Antikörpertherapie in der Osteologie zusammengefasst [11]. Diese Arbeit zeigt sehr eindrucksvoll, dass die Osteoimmunologie nicht nur ein Grundlagenforschungsgebiet ist, sondern auch für die Behandlung von Patienten mit Knochenerkrankungen von großer Relevanz ist.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann

Abteilung für Zelluläre und Molekulare Pathophysiologie; Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung; Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien

Literatur:

1. Takayanagi. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nature* 2007; 7: 292–304.
2. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 31–48.
3. Rauner M, Sipos S, Thiele S, et al. Advances in osteoimmunology: pathophysiologic concepts and treatment opportunities. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 114–25.
4. Pietschmann P, Föger-Samwald U, Ellinger I, et al. Entzündung und Knochenabbau. *Osteologie* 2014; 3: 173–8.
5. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
6. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 395–400.
7. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
8. Takayanagi H. Osteoimmunology in 2014: Two-faced immunology – from osteogenesis to bone resorption. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 74–6.
9. Peichl P. Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *J Miner Stoffwechs* 2015; 22: 5–9.
10. Mikosch P. Primary osteoporosis – immunological aspects. *J Miner Stoffwechs* 2015; 22: 13–7.
11. Kocijan R. Antikörpertherapie in der Osteologie. *J Miner Stoffwechs* 2015; 22: 10–2.

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 Gelenksdestruktion. 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 Frakturunizidenz 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, biologicals, 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

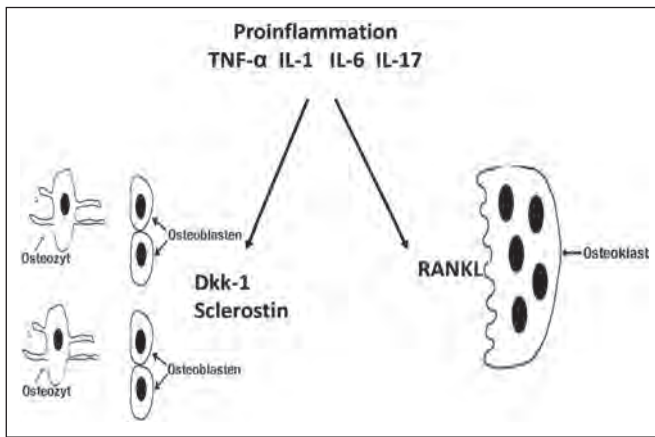


Abbildung 1: Die wesentlichen osteologischen Regulationssysteme und die zentralen Zytokine der synovialen Proinflammation.

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-α 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-α 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 Fremdanigene 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 Moleküllkaskade 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 PGE2-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-

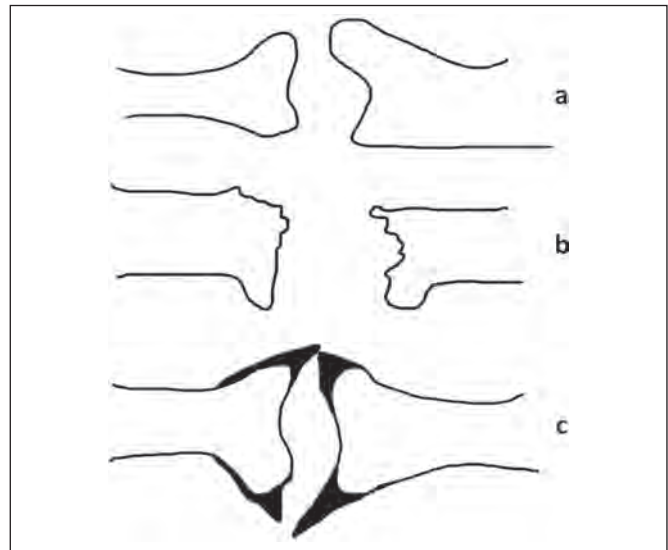


Abbildung 2: (a) Normale Gelenksituation; (b) resorptive, rheumatoide-Arthritis-typische Gelenkserosion und Usur (OC > OB, RANKL erhöht, WNT & BMP erniedrigt); (c) knochenappositionelle Veränderungen wie bei Spondylarthropathie, Psoriasisarthritis und Fingerpolyarthrose (OB > OC, RANKL erniedrigt, WNT & 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 autokrinem und parakrinem 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- α -Blocker	+	+	+	–
Tocilizumab	+	+	+	–
Anakinra	+	–	–	–
Rituximab	+	–	–	–
Abatacept	+	–	–	–

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

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

	Anti- erosiv	Juxtaartikuläre Osteoporose	Systemische Osteoporose	Inflam- mation
TNF- α -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- α -Blocker und Tocilizumab wie folgt zusammenfassen:

Anstieg Formationsparameter
Hemmung Resorptionsparameter

Ansteigende Knochendichte
Bei vertebrealen 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- α -Blocker haben auf den spezifischen Entkoppelungsprozess der Osteoklasten und Osteoblasten bei der rheumatoiden Arthritis ihre wesentliche Wirkung. Somit ergibt sich für die TNF- α -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 Knochenaufbaumarker 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- α -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- α -Blockade bewirkt im osteologischen System eine Korrektur des gestörten Gleichgewichts zwischen Knochenab- und -anbau 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 mehrten 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 Ansprechrates (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- α -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 2nd, 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, Lorch 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, Kirvaldize 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- α -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.

Antikörpertherapie in der Osteologie

R. Kocijan

Kurzfassung: Die Langzeitdaten zu der derzeit einzigen zugelassenen Antikörpertherapie in der Osteologie zeigen auch nach 8 Jahren Denosumab-Therapie einen weiteren Anstieg der Knochendichte, eine suffiziente Suppression der Knochenumbau-marker und eine niedrige Frakturinzidenz. Die zur Verfügung stehenden Daten für Denosumab bei männlicher Osteoporose sind mit denen der postmenopausalen Osteoporose durchaus vergleichbar.

Mit den Sclerostin-Antikörpern Romosozumab und Blosozumab stehen zukünftig weitere osteoanabole Therapie-konzepte in der Osteologie zur Verfügung. Unter Romosozumab kam es in einer Phase-II-Studie zu einem signifikanten Knochendichteanstieg an LWS und Hüfte. Die Knochenresorptionsmarker stiegen unter Sclerostin-Antikörpertherapie rasch an, Knochenresorptionsmarker fielen ab.

Auch der Dickkopf-1-Antikörper, der ebenfalls über den WNT-Signalweg wirkt, könnte bald in der Osteologie eingesetzt werden. Präklinische Studien zeigen gute Daten bezüglich Frakturheilung und Therapie osteolytischer Läsionen bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Schlüsselwörter: Denosumab, Sclerostin-Antikörper, Romosozumab, Blosozumab, Dickkopf-1-Antikörper

Abstract: Antibody Treatment in Osteology.

Long-term treatment with denosumab, the only drug-approved antibody in osteology, shows an increase in bone mineral density, a sufficient suppression of bone turnover markers, and a low incidence of fractures after 8 years of therapy. Data

regarding male osteoporosis are comparable with postmenopausal women.

In future, the sclerostin antibodies romosozumab and blosozumab will be available for osteoanabolic treatment. In a phase-II trial, therapy with romosozumab was associated with increased bone mineral density at the lumbar spine and hip. Bone formation markers were increased, bone resorption markers were decreased.

In addition, the Dickkopf-1 antibody, also acting at the WNT pathway, could be of interest in osteology. Preclinical studies have shown promising data regarding fracture healing and treatment for osteolytic lesions in patients with multiple myeloma. **J Miner Stoffwechs 2015; 22 (1): 10–2.**

Key words: denosumab, sclerostin antibody, romosozumab, blosozumab, Dickkopf-1 antibody

■ Einleitung

Während in der Rheumatologie, Onkologie und Gastroenterologie die Therapie mittels Antikörpern bereits etabliert ist, steht in der Osteologie derzeit lediglich der RANKL-Antikörper Denosumab als Biologikum zur Verfügung. Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie hergestellt wird [1]. Seit 2010 ist Denosumab in Österreich zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, des Knochendichteverlustes durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom (Prolia® 60 mg) sowie ossärer Metastasen bei Malignomen (Xgeva® 120 mg) zugelassen. Seit Juli 2014 steht Denosumab nun auch für die Therapie der Osteoporose des Mannes zur Verfügung.

■ Denosumab

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mittels Denosumab liegen mittlerweile Langzeitdaten vor, die erstmals am ASBMR 2013, dem weltweit größten osteologischen Kongress, präsentiert wurden. Während in der Zulassungsstudie (FREEDOM-Trial) Denosumab gegen Placebo getestet wurde (Jahr 1–3) [2], erhielten in der Verlängerungsphase des FREEDOM-Trials alle Patientinnen Denosumab. Es liegen somit 8-Jahres-Daten von allen Patientinnen vor, die durchgehend Denosumab erhielten („long-term“ Denosumab, n = 1382),

bzw. 5-Jahres-Daten von Patientinnen, die nach 3 Jahren Placebo auf Denosumab gewechselt wurden („cross-over“ Denosumab, n = 1296) [3]. In der Long-term-Denosumab-Gruppe stieg nach 8 Jahren ununterbrochener Therapie die Knochendichte um 18,5 % an der LWS und um 8,2 % an der Hüfte an. In der Cross-over-Gruppe kam es nach 3 Jahren Placebo und anschließendem Wechsel auf Denosumab zu einem Knochendichtezugewinn von 13,8 % an der LWS und 4,8 % an der Hüfte. Der Anstieg zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich steil, mit einer entsprechenden Latenz von 3 Jahren in der Cross-over-Gruppe. Bemerkenswert ist, dass auch nach 8 Jahren Therapie kein Plateau erreicht wurde und die Knochendichte weiter anstieg.

Bekannterweise zeigt sich unter Denosumab-Therapie ein rascher Abfall der Knochenresorptions- und -formationsmarker. In der Extensionsphase des FREEDOM-Trials und einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Suppression der Knochenumbau-marker über 8 Jahre Therapie anhält [4]. Eine ähnliche Unterdrückung des Knochenstoffwechsels konnte in der Cross-over-Gruppe für 5 Jahre beobachtet werden. Wie aus der Zulassungsstudie (FREEDOM-Trial) bekannt ist, kommt es unter Denosumab-Therapie zu einer signifikanten Reduktion der vertebralen, nichtvertebralen und Hüftfrakturen. Die 8-Jahres-Daten bestätigen nun die niedrige Frakturinzidenz unter Therapie mit dem RANKL-Inhibitor. Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab nach 5 bzw. 8 Jahren Therapie war generell gut. Die aktuell häufig diskutierten Phänomene der Kiefergelenksnekrose („osteonecrosis of the jaw“ [ONJ]) und der atypischen Femurfrakturen (AFF) traten sowohl in der Long-term- als auch in der Cross-over-Gruppe in äußerst niedriger Inzidenz auf (< 0,1/100 Patientenjahre für ONJ und AFF), sodass insgesamt von einem guten Sicherheitsprofil für Denosumab zu sprechen ist.

Denosumab ist in den USA und seit Juli 2014 in Europa für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Eingelangt am 10. April 2014; angenommen am 11. April 2014

Aus der II. Medizinischen Abteilung, VINFORCE Study Group, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Roland Kocijan, II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, A-1060 Wien, Stumpergasse 13; E-Mail: roland.kocijan@bhs.at

und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. In der amerikanischen Zulassungsstudie von 2012, einer placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Wirkung und Sicherheit von Denosumab in der üblichen Dosis (60 mg/6 Monate) an 242 Männern (durchschnittliches Alter: 65 Jahre) mit niedriger Knochendichte untersucht [5]. Primärer Endpunkt war der Knochendichteanstieg an der LWS nach 12 Monaten Therapie. In der Denosumab-Gruppe kam es zu einem signifikanten Zugewinn an Knochendichte von 5,7 % an der LWS, 2,4 % an der gesamten Hüfte und 2,1 % am Schenkelhals. Die Knochenresorptionsmarker (CTX) waren supprimiert, die Nebenwirkungen vergleichbar mit denen der Placebogruppe. Der Knochendichteanstieg war unabhängig von Alter, Rasse, Vortherapie und CTX-Level. Darüber hinaus war die Effektivität von Denosumab auf die Knochendichte unabhängig vom Testosteronspiegel. Diese Daten geben Hinweis darauf, dass der RANKL-Inhibitor auch bei Patienten mit Hypogonadismus und sekundärer Osteoporose wirksam sein könnte. Insgesamt sind die Ergebnisse sowohl des Knochendichteanstiegs als auch der Serummarkerveränderungen vergleichbar mit den Resultaten der FREEDOM-Studie an postmenopausalen Frauen.

■ Sclerostin-Antikörper

Neue Therapiekonzepte stehen zukünftig mit der Blockade des WNT-Signalwegs zu Verfügung. Sclerostin, das in erster Linie von Osteozyten gebildet wird, ist ein Inhibitor der Osteoblastendifferenzierung und wirkt über eine Blockade des WNT-Signalwegs („wingless type and integrase“) [6]. Bei einem Defekt im SOST-Gen und damit fehlendem Sclerostin, wie es bei den seltenen autosomal-rezessiven Erkrankungen Sclerosteosis bzw. Van-Buchem-Erkrankung der Fall ist, kommt es zu einer Hyperostosis mit gesteigerter Knochenformation sowie extrem hoher Knochendichte bei jedoch erhaltener Knochenqualität [7, 8]. Den Effekt der gesteigerten Knochenformation durch Inhibition von Sclerostin erhofft man sich nun auch durch den Einsatz des Sclerostin-Antikörpers. Durch die Hemmung des WNT-Signalwegs kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von β -Catenin, einer erhöhten Gentranskription, einer Osteoblasten-Stimulation und in weiterer Folge zur Knochenformation [9]. Es handelt sich somit bei der Blockade des WNT-Signalwegs um ein osteoanaboles Therapiekonzept. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Sclerostin-Knockout-Mäuse eine hohe Knochenmasse- und -dichte und darüber hinaus eine gesteigerte Knochendicke haben [10].

Romosozumab

Die Firma Amgen hat mit Romosozumab (AMG-785) den ersten monoklonalen Sclerostin-Antikörper vorgestellt. In einer Studie an ovariectomierten Ratten konnte gezeigt werden, dass es durch die Sclerostin-Blockade mittels Sclerostin-AK zu einer Steigerung der trabekulären und kortikalen Knochenmasse und einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Knochens kommt [11].

Nach einmaliger, subkutaner Verabreichung von Romosozumab in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-I-Studie an postmenopausalen Frauen und gesunden Männern

kam es nach 85 Tagen zu einer dosisabhängigen Zunahme der Knochendichte. Die Knochenresorptionsmarker sanken signifikant ab, die Knochenformationsmarker stiegen signifikant an (osteoanaboles Fenster). Die Verträglichkeit des Sclerostin-Antikörpers war allgemein gut [12]. Im *NEJM* wurde 2014 die erste multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie zu Romosozumab publiziert [13]. Eingeschlossen wurden 419 postmenopausale Frauen (55–85 Jahre) mit einem T-Score von $\leq -2,0$ und $\geq -3,5$ an Lendenwirbelsäule (LWS), gesamter Hüfte oder Schenkelhals. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Knochendichtezuwachs an der LWS nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Knochendichte an anderen Messregionen sowie die Veränderungen der Knochenumbaumarker. Die Patientinnen wurden in insgesamt 8 Subgruppen randomisiert: Romosozumab s.c. 140 mg/3 Monate, 210 mg/3 Monate, 70 mg/3 Monate, 140 mg/monatlich, 210 mg/monatlich, Alendronat p.o. 70 mg/wöchentlich, Teriparatid s.c. 20 μ g/täglich und Placebo. Nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum kam es in allen Romosozumab-Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte an der LWS. Der höchste Anstieg an Knochendichte im Vergleich zur Baseline wurde erwartungsgemäß in der monatlichen 210-mg-Dosis Romosozumab verzeichnet: +11,3 % an der LWS, +4,1 % an der gesamten Hüfte und +3,7 % am Schenkelhals. Der Anstieg der Knochendichte war signifikant größer als in der Alendronat- und der Teriparatid-Gruppe. Knochenformationsmarker stiegen in allen Romosozumab-Gruppen bereits nach 1 Woche an, hatten einen Peak nach 1 Monat und fielen zwischen Monat 2 und 9 wieder ab. Die Resorptionsmarker sanken bereits nach 1 Woche ab.

Schwere Nebenwirkungen (SAE) waren zwischen Romosozumab- und Placebogruppe vergleichbar. Dosisabhängige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Injektionsreaktionen an der Einstichstelle traten in der Romosozumab-Gruppe häufiger auf. In der Romosozumab-Gruppe entwickelten 20 % der Patientinnen Antikörper, 3 % neutralisierende Antikörper [13]. Ob diese Antikörper klinisch relevant sind, die Wirkung herabsetzen oder das Nebenwirkungsprofil erhöhen, muss in weiteren Studien überprüft werden.

Nicht nur zur Behandlung der Osteoporose, sondern auch zur Frakturheilung könnte Romosozumab zukünftig eingesetzt werden. In einer Studie zeigten Mäuse, die den Sclerostin-Antikörper nach Fraktur appliziert bekamen, nach 2 Wochen eine erhöhte Knochenformation, nach 4 Wochen ein erhöhtes Knochenvolumen und nach 6 Wochen eine gesteigerte mechanische Knochenqualität [14].

Blosozumab

Der zweite Sclerostin-AK, der kürzlich vorgestellt wurde, ist Blosozumab der Firma Eli Lilly. Bei Blosozumab handelt es sich um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper der IgG4-Klasse. Präklinische Studien an Affen und ovariectomierten Ratten konnten bereits die positive Wirkung von Blosozumab auf die Knochenformation zeigen [15].

In einer kürzlich erschienenen Phase-I-Studie wurde nun die osteoanabole Wirkung von Blosozumab untersucht. Im ersten Teil der Arbeit wurde eine randomisierte Single-dose-Studie an postmenopausalen Frauen (40–75 Jahre) vorgestellt, in

der die Probandinnen verschiedene Dosen Blosozumab i.v. (7,5 mg, 25 mg, 75 mg, 225 mg oder 750 mg), Blosozumab s.c. (150 mg) oder Placebo erhielten. Zusätzlich wurden 2 Gruppen an Patientinnen eingeschlossen, die bereits mittels Bisphosphonaten vorbehandelt waren (225 mg oder 750 mg Blosozumab i.v.).

Der zweite Teil der Studie war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Blosozumab mehrfach verabreicht wurde: alle 2 Wochen (270 mg s.c., 750 mg i.v.) oder alle 4 Wochen (180 mg s.c., 270 mg s.c. oder 540 mg i.v.). Verglichen wurde mit einer Placebogruppe (i.v. und s.c.).

Blosozumab wurde in beiden Studien bis zur höchsten Dosis (750 mg) gut toleriert. Die meisten Nebenwirkungen („adverse events“ [AE]) waren mild: Arthralgien, Rückenschmerzen, Fatigue, Kopfschmerzen, Hautreaktionen an der Einstichstelle, Übelkeit, Erbrechen und Infektionen des oberen Respirationstrakts. Antikörper gegen Blosozumab wurden in 23 % der Probandinnen nach einfacher Gabe und in 36 % der Probandinnen nach Mehrfachgabe beobachtet. Die Antikörpertiter waren in der Regel niedrig und hatten keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil. Hinweise auf Neutralisierung wurden nicht gefunden.

Die Knochendichte an der LWS stieg nach mehrfacher i.v. und s.c. Verabreichung von Blosozumab dosisabhängig an. Nach 85 Tagen kam es zu einem Zugewinn an Knochendichte zwischen 2,5 % (180 mg s.c./4 Wochen) und 7,7 % (750 mg i.v./2 Wochen) an der LWS. Keine signifikanten Zugewinne gegenüber Placebo konnten an der Hüfte beobachtet werden. Die Ergebnisse hinsichtlich des Knochendichtezuwachses sind jedoch mit Vorbehalt zu sehen, da diese Studie nicht Knochendichte als Primary-Outcome-Parameter hatte. Knochenumbau-marker verhielten sich in dieser Studie sehr ähnlich wie bei Romosozumab.

■ Dickkopf-1- (DKK-1) Antikörper

Der zweite Antagonist am WNT-Signalweg ist Dickkopf-1 (DKK-1). Tiermodellstudien konnten bereits einen signifikanten Zugewinn an Knochendichte und -masse unter DKK-1-AK-Therapie bestätigen. Knochenformationsmarker stiegen nach kurzer Zeit unter Therapie an, Knochenresorptionsmarker blieben unverändert [16]. Diese Effekte wurden interessanterweise stärker bei jungen als bei adulten Tieren beobachtet. Darüber hinaus führte DKK-1-Inhibition zur beschleunigten Knochenheilung in Femurfrakturstudien an Ratten [17]. Ein weiteres Einsatzgebiet des DKK-1-AK könnte zukünftig die Osteonkologie sein. Erhöhte DKK-1-Spiegel wurden in Patienten mit Multiplem Myelom beschrieben. Durch den Einsatz des DKK-1-AK kam es einerseits zu einer Verringerung der osteolytischen Läsionen, andererseits wurde das trabekuläre und kortikale Knochenvolumen erhalten [18].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Mit Denosumab steht derzeit der einzige zugelassene Antikörper in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes zur Verfügung. Die Langzeitdaten über 8 Jahre zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte, eine anhaltende Suppression der Knochenumbau-marker und eine niedrige Frakturinzidenz unter Therapie mit dem RANKL-Inhibitor. Das Nebenwirkungsprofil ist generell niedrig.

Die vorliegenden Daten zu Denosumab bei der Osteoporose des Mannes sind gut und vergleichbar mit den Daten bei postmenopausaler Osteoporose.

Mit den Sclerostin- bzw. DKK-1-Antikörpern könnten zukünftig potente, osteoanabole Medikamente zur Behandlung der Osteoporose, in der Frakturheilung und in der Osteonkologie zur Verfügung stehen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, Huber J, et al. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis – recent clinical data. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 374–9.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM extension. *ASBMR* 2013; abstract LB-M026.
- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 227–35.
- Orwoll E, Teglbyjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3161–9.
- Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.
- Wergedal JE, Veskovic K, Hellan M, et al. Patients with Van Buchem disease, an osteosclerotic genetic disease, have elevated bone formation markers, higher bone density, and greater derived polar moment of inertia than normal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5778–83.
- Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 391–9.
- Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13624.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 860–9.
- Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 578–88.
- Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–20.
- Cui L, Cheng H, Song C, et al. Time-dependent effects of sclerostin antibody on a mouse fracture healing model. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13: 178–84.
- Ma YL, Page T, Zeng QQ, et al. Blosozumab, a humanized monoclonal antibody, and a chimeric rodent monoclonal antibody against sclerostin robustly increase bone formation activity in intact monkeys and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (Suppl 1): presentation 1062.
- Glantschnig H, Scott K, Hampton R, et al. A rate-limiting role for Dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 568–78.
- Li X, Grisanti M, Fan W, et al. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2610–21.
- Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 425–36.

Primary Osteoporosis – Immunological Aspects*

P. Mikosch

Abstract: Bone metabolism resembles a complex interaction not only between the bone cells and hormones, mainly estrogen, but it also includes various interactions with different cells of the immune system. The article will give an insight into these interactions pointing out the interplays between bone, hormones, cytokines, and cells of the immune system.

Key words: osteoporosis, menopause, estrogen deficiency, immune system

Kurzfassung: Primäre Osteoporose – Immunologische Aspekte. Der Knochen unterliegt einem konstanten Umbauprozess durch Osteoblasten und Osteoklasten. Der Knochenstoffwechsel beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Aktion der knochenumbauenden Zellen, sondern stellt einen komplexen Ablauf dar. Dabei liegen nicht nur Interaktionen zwischen den Knochenzellen und steuernden Hormonen – insbesondere dem Östrogen – vor, sondern es bestehen auch verschiedenste Interaktionen mit Zellen des Im-

munsystems. Der Artikel gibt einen Überblick dieser Zusammenhänge zwischen Knochen, Hormonen, Zytokinen und Zellen des Immunsystems. **J Miner Stoffwechs 2015; 22 (1): 13–7.**

Schlüsselwörter: Osteoporose, Menopause, Östrogenmangel, Immunsystem

■ Mechanisms Leading to Osteoporosis

The skeleton gives shape to the human body and protects certain organs like brain, heart, and lungs. It is also the niche for bone marrow as the place of blood production with mesenchymal and hematopoietic progenitors. Bone is a highly dynamic organ being constantly moulded, shaped, and repaired in order to meet the changing demands throughout life, a process called bone remodelling. It is a coupled process involving bone resorption by osteoclasts and new bone formation by osteoblasts [1].

Quantitative loss of bone mass and qualitative structural changes of bone which finally lead to osteoporosis are based on complex metabolic changes during life. Estrogen deficiency is the major cause of osteoporosis; however, also other hormonal or inflammatory processes can induce bone loss. Bone tissue and bone cells on the one side and also the cells of the bone marrow on the other side are closely linked with each other not only by space, but also by interaction. Hormones, cytokines, and a range of inflammatory mediators all interfere with each other and exert a range of effects in organs.

Osteoimmunology investigates the complex connections and interactions between immune cells, immune system cytokines, and chemokines on the one side and bone cells involved in the bone remodelling process on the other side [2]. The common origin of bone and immune stem cells is the key to understand this system and the physiology of bone loss. Knowledge in this field can improve the understanding of various bone disorders including osteoporosis and may provide the basis for targeted therapies of the future [3, 4].

■ Osteoblasts and Osteoclasts

Osteoclasts and cells of the immune system both originate in the bone marrow from hematopoietic cells, whereas osteoblasts are of mesenchymal origin deriving from pluripotent mesenchymal stem cells (MSC), which can also develop into chondrocytes, myoblasts, tenocytes, neurons, and adipocytes [2]. During osteoblast differentiation, MSC express increased amount of phenotypic markers (e.g. alkaline phosphatase, osteocalcin), receptors for bone morphogenetic proteins (BMP), and the Wnt receptors low-density lipoprotein receptor-related proteins (LRP) 5 and 6. Through the activation of these receptors the progenitor cells are differentiated into osteoblasts with the capacity of bone formation [5].

Osteoclasts origin and develop from precursors of the mononuclear monocyte-macrophage cell line. They resemble highly specialized multinucleated cells with the exclusive ability to resorb bone. Osteoclast precursors at or close to the bone surface are induced to differentiate into mature osteoclasts after stimulation by macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and receptor for activated nuclear kappa-B (RANK) ligand (RANKL). Osteoclasts then attach to the bone surface, a process mediated by integrines. A sealing zone, which is formed by rearrangement of the actin cytoskeleton, occludes the bone surface and the outer rim of the attaching osteoclast, forming afterwards a separated resorption pit with the underlying bone surface. During this process the osteoclasts undergo a structural change into polarized cells. The basal area of the osteoclast enlarges and forms a “ruffled border”. The osteoclast can release hydrogen ions through the H^+ ATPase into the resorption pit. Proteases, like tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), are then excreted via endocyttoplasmic transport into the resorption pit where they mobilize the hydroxyl apatite crystals. In a next step, Cathepsin K is secreted by the osteoclast to degrade the organic bone matrix within the acidified fluid. Cathepsin K plays a major role in the proteolytic process of matrix degeneration. The products resorbed from the bone, mainly calcium, phosphate, and fragments of the organic matrix, are taken up by the osteoclast and released into circulation via its apical surface. Concerning the homeostasis of calcium and phosphate, osteoclasts are of essential importance and their activity is tightly controlled via different modes including activation by parathyroid hormone (PTH) [1, 6].

* Containing extracts from: [Mikosch P. Osteoporosis: pathophysiology and clinical effects. In: Pietschmann P (ed). Principles of osteoimmunology. Springer-Verlag, Wien, 2012; 137–68.], with permission of Springer-Verlag, Wien.

Received and accepted: November 5th, 2014

From the 1st Medical Department, Kaiser-Franz-Josef Hospital, Vienna

Correspondence to: Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch, Medizinische Universität Wien, Externe Lehre MUW, A-1090 Wien, Spitalgasse 23; e-mail: peter.mikosch@yahoo.com

■ The RANK/RANKL/OPG System – Key Regulator of Bone Homeostasis

Bone homeostasis is regulated by a delicate balance between osteoblastic bone formation and osteoclastic bone resorption. Although estrogen is the key sex hormone governing bone homeostasis, the primary regulator of bone remodelling is now being recognized as the RANK/RANKL/OPG system. Osteoclastogenesis is controlled by the ratio of receptor activator of NF kappa-B ligand (RANKL) relative to its decoy receptor, osteoprotegerin (OPG). During normal bone remodelling, marrow stromal cells and osteoblasts produce RANKL, which binds to the transmembrane receptor RANK on osteoclast precursors and induces differentiation and activation. This occurs through the transcription factor, nuclear factor kappa-B (NFκB), which is responsible not only for activating osteoclastogenesis but also inflammatory response. Both osteoclast differentiation and the inflammatory process occur via regulation of interleukin-6 (IL-6).

The major role that cytokines play in bone remodelling is demonstrated by the fact that receptors for the proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, and tumour necrosis factor- α (TNF- α) are present on both osteoclast precursor cells and mature osteoclasts. Estrogen exhibits its regulatory effects by inhibiting IL-6 activation of NFκB during bone remodelling. The different inflammatory cytokines responsible for the development of osteoporosis are in fact essential for adequate bone remodelling. Osteoblasts also produce OPG, a soluble decoy receptor that blocks RANKL and maintains control of the remodelling process. OPG is vital to the success of the RANK/RANKL/OPG system of bone homeostasis.

■ Hormonal Influences on Bone Remodelling

The RANK/RANKL/OPG system is essential for the bone remodelling process and bone homeostasis, and it is regulated by different factors which will be presented in the following. Relevant hormone influences in postmenopausal osteoporosis include estrogen, parathyroid hormone, and thyroid hormone.

Estrogen

Estrogen has a critical role in the skeletal preservation of both women [7] and men [8]. In women estrogen deficiency resembles the major determinant in the development of osteoporosis. During 3–4 years after the onset of menopause a rapid loss of bone, in particular of trabecular bone, occurs. During this early postmenopausal period the estrogen-deprived skeleton reveals accelerated bone remodelling. Markers of bone turnover are frequently elevated during this period reflecting the accelerated remodelling process. The anti-resorptive effects of estrogen on osteoclasts are based on the regulatory effects of estrogen on the OPG/RANK/RANKL system. Estrogen reveals direct and indirect effects on the skeleton. The direct effects of estrogen on bone are mediated via estrogen receptors on osteoblasts and osteoclasts [9–11]. Estrogen by itself induces OPG production in osteoblasts. Due to the anti-resorptive effect of OPG in the RANK/RANKL/OPG system estrogen exerts osteoprotective effects, whereas in the state of estrogen deficiency

cy this leads to decreased OPG with increased formation and activation of osteoclasts [12].

Indirect effects of estrogen on bone are caused by different cells including marrow stromal cells and cells of the immune system, which also have estrogen receptors, but exert influences on bone indirectly by upregulation of OPG due to estrogen exposure. Estrogen induces a downregulation of cytokines which are involved in osteoclast formation, such as IL-1, TNF- α produced by monocytes, IL-6 and GM-CSF produced by stromal cells and osteoblasts. Through this downregulation of cytokines by estrogen, the expression of RANKL on bone marrow cells is suppressed, whereas in estrogen deficiency the lack of the suppressive effect on RANKL will lead to accelerated maturation and activation of osteoclasts [13]. The upregulation of RANKL in estrogen deficiency is mediated beside the cytokines IL-1, IL-6, TNF- α also by T-cell activation. Beyond the downregulation of estrogen on the inflammatory immune response, also the upregulation of immunoglobulin production has to be mentioned.

In addition, estrogen maintains the appropriate ratio between bone-forming osteoblasts and bone-resorbing osteoclasts in part through the induction of osteoclast apoptosis, which is mediated via increased levels of TGF- β . Besides, also a direct estrogen effect on the extent of osteoclast apoptosis is discussed. Recent studies have suggested a role for Fas ligand (FasL) in estrogen-induced osteoclast apoptosis by an autocrine mechanism involving osteoclasts alone [14].

Furthermore, estrogen has extraskelatal effects with influence on calcium homeostasis. In estrogen deficiency an increased renal calcium excretion and decreased intestinal calcium absorption can be observed [15–17]. This leads to a negative calcium balance which needs to be compensated by mobilization of calcium deposited in bone by upregulation of PTH. In addition, bone sensitivity to PTH exposure is increased in estrogen deficiency [18]. Estrogen also exerts an influence on vitamin D metabolism, as estrogen therapy could increase not only intestinal calcium absorption but also serum vitamin D levels in postmenopausal women [19].

Parathyroid Hormone

Estrogen deficiency induces elevated IL-6 levels which cause an increase of PTH. Estrogen deficiency is also associated with decreased intestinal calcium absorption and an increased renal calcium excretion due to reduced levels of 1,25(OH) $_2$ D $_3$, the most potent vitamin D metabolite. The sensitivity of PTH towards bone is also increased with estrogen deficiency. Finally, with increasing age in most individuals vitamin D deficiency occurs due to impaired skin, gastrointestinal and renal function in connection with the vitamin D metabolism. Vitamin D deficiency gives further rise to increased PTH levels.

Thyroid Hormone

The hypothalamic-pituitary-thyroid axis plays a key role in skeletal development, acquisition of peak bone mass, and regulation of adult bone turnover. Euthyroid status is essential for maintenance of optimal bone mineralization and strength. Hypothyroidism and hyperthyroidism have both been associated with an increased fracture risk. Furthermore, recent studies in

healthy euthyroid postmenopausal women indicate that thyroid status in the upper normal range is also associated with low bone mineral density and an increased risk of non-vertebral fracture. Studies in mutant mice have demonstrated that thyroid hormone receptor α is the major mediator of T_3 action in bone and that thyroid hormones exert anabolic actions during growth but have catabolic effects on the adult skeleton. Nevertheless, TSH has also been proposed to be a direct negative regulator of bone turnover, although the relative importance of T_3 and TSH actions in the skeleton still remains open.

■ Activation of the Immune System in Osteoporosis

However, beside the endocrine effects on osteoblasts and osteoclasts, further influences on bone were discovered which led to a broader understanding of osteoporosis. In this respect osteoimmunology could demonstrate that also activated lymphocytes contribute to imbalances in bone remodelling leading to osteoporosis. This perspective changes the picture of osteoporosis as a solely endocrine disorder mainly due to estrogen deficiency, but also to a disease caused by inflammatory processes [20]. Furthermore, bone cells influenced by the immune cells themselves produce thereafter a changed spectrum of cytokines with effects on the immune system. Therefore, the cross talking between the immune system and bone cells is of complex nature and bidirectional [21]. The communication between immune system and bone has to be divided into interactions between immune cells and osteoclasts on the one side and osteoblasts on the other side.

Osteoblasts and Stromal Cells

Proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells (HSC) is controlled by “stromal” cells. The nature of these mesenchymal cells and its mode of action still lack explanations. Recently it has been pointed out that stromal cells responsible for HSC regulation in the bone marrow are most likely osteoblasts [22]. It could be shown that osteoblastic cells produce high levels of Notch ligand jagged 1 and support an increase in HSC under the influence of PTH [23]. This regulatory component of osteoblastic cells on the hematopoietic stem cell niche through Notch activation may be the background for the positive action of recombinant PTH in osteoporosis therapy.

Osteoblasts and Adipocytes

Both adipocytes and osteoblasts originate from pluripotent MSC. Runx2 (runt-related transcriptional factor) is essential for the development into the osteoblast lineage, whereas PPAR γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2) triggers differentiation into adipocytes and inhibits the differentiation of osteoblasts [24]. This makes PPAR γ 2 a key regulator of the differentiation of osteoblasts and adipocytes. Ectopic expression of recombinant PPAR γ 2 on osteoblasts suppressed irreversibly runx2 expression and the osteoblast phenotype transforming the osteoblasts in terminally differentiated adipocytes [25].

In the process of aging negative effects on osteoblast production and activity evolve, whereas the development and production

of adipocytes is enhanced. Adipocytes are rare in the hematopoietic bone marrow of neonatal mammals, but with increasing age adipocyte number and size increase constantly transforming the initially red bone marrow into yellow fatty marrow.

Osteoclastogenesis and Monocyte-Macrophage Interaction

Osteoclasts derive from the myeloid-monocyte branch of hematopoietic cells having the same precursors as macrophages and myeloid dendritic cells. Depending on the microenvironment to which the precursor cells are exposed, the specific further development to the different cell lines will emerge. The multi-potential myeloid progenitor cell population is defined by the surface marker C-Kit and it also expresses the panmyeloid marker CD11b, whereas c-Fms is not expressed, which is the tyrosin kinase receptor for M-CSF necessary for cell differentiation into osteoclasts. Through interaction of the CD11b⁺ monocytic precursor cells with stem cell factor (SCF) the cells become c-Fms positive [26]. C-Fms is a key determinant in the development of cells in the monocyte-macrophage lineage [1]. The presence of M-CSF converts the early-stage precursor cells to late-stage precursors by increased CD11b expression and upregulation of the expression of receptor activator of NF κ B (RANK). RANK ligand (RANKL) will then bind to RANK inducing a cascade of signalling events which leads to osteoclast formation [26]. RANK signalling is mediated via TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6) in osteoclast precursors. TRAF6 is by itself essential in the regulation of further downstream factors regulating the expression of specific genes necessary for osteoclast differentiation and activation (NF κ B, alkaline phosphatase-1 mediated by JNK pathway, TGF- β -inducible kinase TAK1, p38 stress kinase) [27]. NF κ B and c-Fos activation induce the transcriptional factor NFATc1 leading to the expression of genes such as TRAP, Cathepsin K, and dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP), which are essential for osteoclast formation and function. DC-STAMP is IL-4-inducible and has been found in osteoclasts, myeloid dendritic cells, and macrophages [28].

Dendritic Cell Interaction with Bone Cells

Dendritic cells derive, like osteoclasts, from the monocyte-macrophage lineage. Dendritic cells develop after exposure to macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and IL-4 [29]. Dendritic cells are responsible for the antigen presentation with selective stimulation of T cells and B cells leading thereafter to the immune response. A direct involvement of dendritic cells in osteoclastogenesis is supposed, as dendritic cells can transdifferentiate into osteoclasts *in vitro* [30]. Dendritic cells may also be involved in bone loss due to inflammation [31] where they interact with T cells. This is thought to be based on the fact that dendritic cells express RANK and that they mediate an osteoimmunological interaction indirectly by activating T cells to produce RANKL which then induces osteoclastogenesis [32].

T Cells

Activated T cells can either stimulate or suppress the formation of bone-resorbing osteoclasts. T-helper cells 1 (Th1) produce IFN- γ and Th2 IL-4, which are cytokines suppressing osteoclastogenesis. Imbalance in the Th1/Th2 adaptive immune response initiated by antigenic stress may play a role in specific

cases of osteoporosis. With T-cell activation now known to have a major role in RANKL-induced osteoclastogenesis, further research was promoted in order to find T-helper cell populations which may only exert proinflammatory stimuli towards osteoclastogenesis meaning that these T-helper cells should express low levels of IL-4 and IFN- γ , but should express TNF- α and RANKL. These criteria were met by a subpopulation of T-helper cells expressing IL-17 [33, 34].

Meanwhile infiltrating Th17 cells have been identified also in rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis highlighting the pathological role of the immune system in these inflammatory disorders [35, 36]. An interesting connection with 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25[OH]₂D₃) on the immunological processes mediated via Th17 cells was shown in patients with RA, thus highlighting the immunomodulatory capacity of vitamin D [37].

B Cells

In comparison to T cells the link between B cells and osteology has been rarely investigated, but B cells also seem to play a crucial role in the regulation of bone turnover. The source of OPG in general has been attributed to osteoblasts, but it could be demonstrated that also B-lymphoid lineage cells are a major source of endogenous RANKL in bone marrow and support osteoclast differentiation *in vitro* [38]. In addition, B-lymphoid lineage cells in earlier developmental stages may hold a potential to differentiate into osteoclasts when stimulated with M-CSF and soluble RANKL *in vitro*. Thus, B-lymphoid lineage cells may participate in osteoclastogenesis in 2 ways: they (1) express RANKL to support osteoclast differentiation and (2) serve themselves as osteoclast progenitors [39].

■ “Inflammaging”

With reduced estrogen levels and/or chronic or recurrent immune activation from either systemic or gastrointestinal origin, there may be a reduction in the body's natural ability to limit the production of RANKL. Associated with estrogen deficiency there is a progressive proinflammatory status with increased production of IL-1, IL-6, and TNF- α in postmenopausal women. This proinflammatory status is also seen with aging in general and is thus also entitled as “inflammaging” [21]. Special subsets of T cells seem to be involved in this process, e.g. CD8⁺ CD57⁺ subsets which produce TNF- α and are increased in women with osteoporotic hip fractures [40]. Estrogen deficiency also causes increased IL-7 production, which induces T-cell activation. Associated to this T-cell activation is also an increased production of interferon (IFN)- γ and TNF- α by T cells [41, 42]. IFN- γ upregulates major histocompatibility complex (MHC) class-II molecules on antigen-presenting cells (e.g. bone marrow macrophages and dendritic cells), which causes further T-cell activation. Interestingly, although T-cell production of IFN- γ is higher in elderly women as compared to young women, in elderly men no increase of IFN- γ production could be seen [43]. Such gender-specific differences may be part of the explanation why osteoporosis is more frequent in women than in men and also exerts rapid bone loss during early postmenopause. These gender differences also underline the pathogenic influence of proinflammatory processes in the pathogenesis of osteoporosis.

Activated T cells produce RANKL, thus being able to target RANK on osteoclast progenitors, and TNF- α resulting in increased osteoclast activation through a “switch-like” diversion of osteoprogenitor cell differentiation away from monocyte-macrophage cell development towards osteoclastogenesis. In this respect osteoclastic activity, induced by proinflammatory cytokines and activated T cell-induced RANKL, is thought to be modulated by the action of IFN- γ on tumour necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF-6). TRAF-6 is a RANK adaptor protein that mediates NF κ B activation. However, the role of IFN- γ on bone metabolism seems to be variable as the modulating capacity of IFN- γ on RANKL is influenced by both vitamin D and estrogen. Under normal conditions without estrogen deficiency IFN- γ seems to be anti-osteoclastogenic [44], whereas in the context of estrogen deficiency it has a pro-osteoclastogenic effect [45].

■ Conclusion

Bone cells interact at different points with cells of the immune system including adipocytes. The interactions are modulated by hormonal influences setting up complex mechanisms regulating and influencing bone metabolism. Our understanding of this complex interplay is constantly increasing. The improved understanding of these modes of action has already led to the development of new drugs which specifically interact at certain points of bone metabolism.

■ Relevance of Osteoimmunology in Clinical Practice

Osteoimmunology opens a new dimension with its complex view on all aspects of bone metabolism. This gives not only better insights into bone and bone metabolism at the level of basic research, but it promotes the development of new therapeutic strategies.

■ Conflict of Interest

The author declares no conflict of interest.

References:

- Teitelbaum SL. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170: 427–35.
- Walsh MC, Kim N, Kadono Y, et al. Osteoimmunology: Interplay between the immune system and bone metabolism. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 33–63.
- Rothe A, Power BE, Hudson PJ. Therapeutic advances in rheumatology with the use of recombinant proteins. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 605–14.
- Sipos W, Pieschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signaling pathways of osteoclast- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. *Curr Med Chem* 2008; 15: 127–36.
- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000; 21: 393–411.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
- Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459–61.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–61.
- Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast like cells. *Science* 1988; 241: 84–6.
- Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, et al. Estrogen binding receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988; 241: 81–4.
- Oursler MJ, Osborn P, Pyfferoen J, et al. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6613–7.

12. Saika M, Inoue D, Kido S, et al. 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology* 2001; 142: 2205–12.
13. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1120–2.
14. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J* 2008; 27: 535–45.
15. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopause changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 953–63.
16. McKane WR, Khosla S, Burritt MF, et al. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early menopause – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3458–64.
17. Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, et al. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in ovariectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1288–93.
18. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408: 535–6.
19. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effects of age and dietary calcium. *J Clin Invest* 1979; 64: 729–36.
20. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007; 13: 791–801.
21. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244–54.
22. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 2003; 425: 841–6.
23. Calvi LM, Sims NA, Hunzelman JL, et al. Activated parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein receptor in osteoblastic cells differentially affects cortical and trabecular bone. *J Clin Invest* 2001; 107: 277–86.
24. Lecka-Cernik B, Moerman EJ, Grant DF, et al. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2002; 143: 2376–84.
25. Kim SW, Her SJ, Kim SY, et al. Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 811–9.
26. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+CD16+ blood monocytes: Their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 584–92.
27. Wong BR, Besser D, Kim N, et al. TRANCE, a TNF family member, activates Akt/PKB through a signaling complex involving TRAF6 and s-src. *Mol Cell* 1999; 4: 1041–9.
28. Yagi M, Miyamoto T, Toyama Y, et al. Role of DC-STAMP in cellular fusion of osteoclasts and macrophage giant cells. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 355–8.
29. Miyamoto T, Ohnada O, Arai F, et al. Bifurcation of osteoclasts and dendritic cells from common progenitors. *Blood* 2001; 98: 2544–54.
30. Rivollier A, Mazzorana M, Tebib J, et al. Immature dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment. *Blood* 2004; 104: 4029–37.
31. Alnaeeli M, Park J, Mahamed D, et al. Dendritic cells at the osteo-immune interface: implications for inflammation-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 775–80.
32. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 2): ii32–ii39.
33. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 667–76.
34. Sato S, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673–82.
35. Pene J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissue are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180: 7423–30.
36. Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res* 2008; 87: 817–28.
37. Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 132–42.
38. Li Y, Toraldo G, Li A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 2007; 109: 3839–48.
39. Manabe N, Kawaguchi H, Chikuda H, et al. Connection between B lymphocyte and osteoclast differentiation pathways. *J Immunol* 2001; 167: 2625–31.
40. Pietschmann P, Grisar J, Thien R, et al. Immune phenotype and intracellular cytokine production of peripheral blood mononuclear cells from postmenopausal patients with osteoporotic fractures. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1749–59.
41. Pacifici R. T cells and post menopausal osteoporosis in murine models. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: 102.
42. Robbie-Ryan M, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 drives T cell-mediated bone loss following ovariectomy. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 348–51.
43. Pietschmann P, Gollob E, Brosch S, et al. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1119–27.
44. Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143: 31–48.
45. Gao Y, Grassi F, Ryan MR, et al. IFN-γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest* 2007; 117: 122–32.

Magnosolv trinken verbessert die Leistungsfähigkeit bei Koronarer Herzkrankheit¹ und die Endothel-Funktion.²



MAGNOSOLV-®
Granulat

Trinken heißt die Lösung

Zur Behandlung von Magnesiummangelzuständen und zur unterstützenden Behandlung bei der koronaren Herzkrankheit

Grüne Box:
IND kassenfrei bei KHK
und Risikoschwangerschaft

¹ SHECHTER M. ET AL. AM J CARDIOL 2003;91:517-521
² SHECHTER M. ET AL. CIRCULATION 2000;102:2353-2358

MEDA
www.meda.at

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Knochen- und Gelenkserkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabel-

len oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Klöpfer W, Friedrich M. Einfluss des stomatognathen Systems auf die Wirbelsäule. J Miner Stoffwechs 2009; 16: 166–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai

Schatzmeisterin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kersch-Schindl

Schriftführerin: Ass.-Prof. PD Dr. med. Karin Amrein, MSc

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, Tel.: 0316/385-82383, Fax: 0316/385-13428

E-Mail: karin.amrein@medunigraz.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Relevante Veranstaltungen in den nächsten Monaten:

- 23. Osteoporoseforum St. Wolfgang, 7.–9. Mai 2015

Kongressunterstützung:

- Einreichungen für ÖGKM-Mitglieder sind wieder möglich

Liebe Grüße,
Karin Amrein

<http://www.oegkm.at>

Erfolgreich behandeln mit ENBREL®

Rheumatoide Arthritis¹

Juvenile idiopathische Arthritis (ab 2 Jahren)¹

Morbus Bechterew¹

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis¹

Psoriasis-Arthritis¹

Plaque Psoriasis (ab 6 Jahren)¹

**JETZT NEU!
ZUGELASSEN
für ALLE PHASEN der
AXIALEN SPONDYLO-
ARTHRITIS!**

- Klinische Erfahrung seit über 20 Jahren^{2,3}
- Keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen¹
- Flexibilität durch Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹
- Ungekühlte Lagerung bis zu 4 Wochen bei Raumtemperatur möglich¹

¹ ENBREL® in der aktuell gültigen Fachinformation

² Pfizer Data on file

³ Amgen Data on file



Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-46140, Fax: 01/40400-42160
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Die Österreichische Gesellschaft für Magnesiumforschung begeht im Folgejahr ihr 25-jähriges Jubiläum seit der Gründung. Diese Periode war von vielen erfolgreichen Aktivitäten geprägt und hat damit die Magnesiumforschung national und international mitgestaltet. Die Homepage www.magnesium-research.info legt dafür ein eindrucksvolles Zeugnis ab. Ein kleines Manko besteht allerdings – das Updating ist leider im Rückstand, wird aber verlässlich nachgeholt werden!

Betreffend die turnusmäßigen Veranstaltungen ist in diesem Jahr wieder das deutsch-österreichische Magnesium-Symposium in Vorbereitung. Der Veranstaltungsort wird Fulda/Deutschland sein, der Zeitpunkt wahrscheinlich Oktober 2015, die genaueren Daten werden in den nächsten Mitteilungen bekannt gegeben.

<http://www.magnesium-research.info>

Mit freundlichen Grüßen,
Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat:

Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Teriparatid*. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). *Teriparatid, rhPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoge, ATC-Code: H05 AA02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Februar 2013

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Gemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1 – Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!

Liebe Kollegen!

Was gibt es Neues in Bad Radkersburg?

Zunächst sind wir ein bisschen traurig, dass das Kurzentrum, das letztlich eines der ältesten in Österreich ist, in 1½ Jahren geschleift werden muss, da wir an der Therme ein neues Zentrum bekommen und letztlich alle Einheiten für Kur, Physiotherapie und Medizin dorthin verlagert werden. Natürlich ist dies auch ein Neubeginn, dem man entsprechend Rechnung tragen muss.

In Richtung Magnesium haben wir an der burgenländischen Grenze ein hochinteressantes Projekt laufen. Es scheint ein magnesiumreiches (400 mg/l) Heilwasservorkommen vorzuliegen, das nach ersten Versuchen und einer Anwenderbeobachtung mit 40 Probanden hervorragende Ergebnisse aufzeigte. Wir werden über die weiteren Schritte und wissenschaftlichen Ergebnisse berichten.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

<http://www.lebensstil-medizin.at>

JETZT WEITERE INFOS ZU
FORSTEO® ANFORDERN:
knochenaufbau@lilly.com

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹

**VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEOANABOLE
WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN
DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}**

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1 Jiang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2 Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19. 3 Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.

FORSTEO®
Teriparatid Injektion

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ No Difference Between Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid and Placebo for Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial

van der Weegen W, et al. *J Arthroplasty* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

The main goal of our study was to examine the effectiveness and safety of Fermathron plus, a specific brand of hyaluronic acid (HA), in patients with mild to moderate knee osteoarthritis. In a randomized, controlled, double-blind trial, 196 patients with symptomatic knee osteoarthritis (mean age $\pm$ SD, 59.4 ± 9.9 years, Kellgren-Lawrence grade 1–3) were given either 3 weekly intra-articular injections of HA or saline (placebo). Although pain and functional scores (WOMAC scale) improved significantly from baseline up to 6 months, HA was not superior to placebo at any follow-up (VAS pain 50 m walking from 56.4 to 38.1, $P < .001$, and 58.2 to 39.6, $P < .001$, respectively). No subgroup analysis resulted in superior outcomes. No serious adverse events were noticed.

Kommentar

In dieser randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie wurde wieder einmal die Wirkung eines intraartikulären Hyaluronsäureproduktes im Vergleich zu einer Placeboinjektion untersucht. Als Placebo wurden Kochsalzinjektionen verwendet. Es wurden 3 Injektionen im wöchentlichen Abstand bei 196 symptomatischen Probanden mit milder Knieosteoarthrose appliziert. Die Schmerzen und die Kniegelenksfunktion besserten sich signifikant bis zur letzten Nachuntersuchungszeit von 6 Monaten. Es konnte kein Unterschied in der Schmerzlinderung bzw. der Funktionsverbesserung zwischen Hyaluronsäure- und Kochsalzinjektionen gefunden werden.

Relevanz für die Praxis

Es fand sich in dieser Studie kein Unterschied in der signifikant deutlichen Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung zwischen Hyaluronsäurepräparaten und Kochsalzinjektionen bei milder Osteoarthrose am Kniegelenk. Die Frage ist, ob Kochsalzinjektionen ein passendes Placebo darstellen, da allein durch den Verdünnungsfaktor von Entzündungsmediatoren von einem positiven Effekt ausgegangen werden kann. Diese Erkenntnis sollte weiter untersucht werden, um etwaige Kochsalzinjektionen in Zukunft als günstige und risikoarme Therapiealternative nutzen zu können.

■ Loosening Detection of the Femoral Component of Hip Prostheses with Extracorporeal Shockwaves: A Pilot Study

Rieger JS, et al. *Med Eng Phys* 2015; 37: 157–64.

Abstract

The diagnosis of aseptic loosening of hip implants is often challenging. A vibrational analysis of the bone-implant interface could be an alternative method to analyze the fixation of endoprostheses. We assessed an innovative and new approach for excitation by using extracorporeal shockwaves in this study. In three cadaver specimens total hip arthroplasty was performed bilaterally. Four different states of implant loosening were simulated. Three accelerometers were fixed at the medial condyle, the greater trochanter, and the crest of the ilium. The bone-implant compound was excited with highly standardized extracorporeal shock waves. Resonance spectra between 100 Hz and 5000 Hz were recorded. This technique permitted a good adaptation to varying soft tissue conditions. The main resonance frequency of the hip joints occurred at about 2000 Hz. The analysis of the measured spectra showed an interrelation between the state of loosening and the frequency values of the resonances. In case of a stem loosening, there were significant shifts of the resonance into the lower frequency area between 386 Hz and 847 Hz. With this novel technique the degree of stem loosening could be assessed in a soft tissue considering configuration. This study forms a first step for future establishment of a non-invasive, non-radiological and fast applicable diagnostic procedure for early detection of endoprostheses loosening before manifest presence of clinical signs.

Kommentar

Vom *Medical Engineering and Physics Journal* wurde diese experimentelle Studie aus Deutschland angenommen. Bei 3 Kadaverpräparaten wurden beidseitig Hüfttotalendoprothesen implantiert und 4 verschiedene Stadien der Lockerung simuliert. Es wurden jeweils 3 Beschleunigungsmesser an verschiedenen Stellen angebracht. Daraufhin wurden auf den Prothesenverbund hochfrequente Stoßwellen appliziert und unterschiedliche Resonanzmuster aufgezeichnet. Es zeigte sich eine gute Relation zwischen Resonanzmuster und Prothesenlockerung. Diese Studie könnte wesentlich zur Entwicklung einer neuen nichtinvasiven, röntgenfreien und schnell anwendbaren Technik zur Aufdeckung von Endoprothesenlockerungen sein.

Relevanz für die Praxis

In Anlehnung an diese Studie könnte eine Untersuchungsmethode mit Stoßwellen entwickelt werden, um Endoprothesenlockerungen feststellen zu können.

■ Prospective Study of Superior Cluneal Nerve Disorder as a Potential Cause of Low Back Pain and Leg Symptoms

Kuniya H, et al. *J Orthop Surg Res* 2014; 9: 422.

Abstract

Background: Entrapment of the superior cluneal nerve (SCN) in an osteofibrous tunnel has been reported as a cause of low back pain (LBP). However, there are few reports on the prevalence of SCN disorder and there are several reports only on favorable outcomes of treatment of SCN disorder on LBP. The purposes of this prospective study were to investigate the prevalence of SCN disorder and to characterize clinical manifestations of this clinical entity. **Methods:** A total of 834 patients suffering from LBP and/or leg symptoms were enrolled in this study. Diagnostic criteria for suspected SCN disorder were that the maximally tender point was on the posterior iliac crest 70 mm from the midline and that palpation of the tender point reproduced the chief complaint. When patients met both criteria, a nerve block injection was performed. At the initial evaluation, LBP and leg symptoms were assessed by visual analog scale (VAS) score. At 15 min and 1 week after the injection, VAS pain levels were recorded. If insufficient pain decrease or recurrence of pain was observed, injections were repeated weekly up to three times. Surgery was done under microscopy. Operative findings of the SCN and outcomes were recorded. **Results:** Of the 834 patients, 113 (14 %) met the criteria and were given nerve block injections. Of these, 54 (49 %) had leg symptoms. Before injection, the mean VAS score was 68.6 ± 19.2 mm. At 1 week after injection, the mean VAS score significantly decreased to 45.2 ± 28.8 mm ($p < 0.05$). Ninety-six of the 113 patients (85 %) experienced more than a 20 mm decrease of the VAS score following three injections and 77 patients (68 %) experienced more than a 50 % decrease in the VAS score. Surgery was performed in 19 patients who had intractable symptoms. Complete and almost complete relief of leg symptoms were obtained in five of these surgical pa-

tients. **Conclusions:** SCN disorder is not a rare clinical entity and should be considered as a cause of chronic LBP or leg pain. Approximately 50 % of SCN disorder patients had leg symptoms.

Kommentar

In dieser japanischen Studie wurde der Zusammenhang von Nervi-clunium-superiores-Kompression und einer Lumbalgie bzw. Lumboischialgie untersucht. Von 834 Probanden erfüllten 113 die Einschlusskriterien von einem Druckschmerz 7 cm von der Mittellinie auf der Crista iliaca posterior, welcher einen pseudoradikulären Schmerz im Bein auslöste, und von einer unspezifischen Lumbalgie bzw. Lumboischialgie. Anschließend erhielten die Patienten eine bis maximal 3 Nervenblockaden im Abstand von 1 Woche. Bei 19 Patienten wurde eine mikrochirurgische Dekompression der Nn. clunium sup. durchgeführt – hier kam es allerdings nur in 5 Fällen zu einer Beschwerdebesserung. In der Infiltrationsgruppe kam es bei 68 % der Probanden zu einer > 50%igen Schmerzreduktion. Demnach ist bei einem vermutlichen Kompressionssyndrom der Nervi clunium sup. die Infiltrationstherapie der operativen Therapie deutlich überlegen. Eine mikrochirurgische Dekompression hat aufgrund der schlechten Ergebnisse keine Daseinsberechtigung. Weiters wäre noch genauer zu differenzieren, ob nicht Triggerpunkte im M. gluteus med. als Differenzialdiagnose vorliegen.

Relevanz für die Praxis

Bei Verdacht auf Kompressionssyndrom der Nn. clunium sup. hat eine mikrochirurgische Dekompression dieser Nerven aufgrund der schlechten Ergebnisse keine Daseinsberechtigung.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha
OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital
A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36
E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is a Strong Independent Risk Factor for Osteoporosis and Pathologic Fractures: A Population-Based Cohort Study

Chen SJ, et al. QJM 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequently associated with various comorbidities. This study examined the association between osteoporosis and pathologic fractures in a sample of patients with COPD. **Methods:** In this cohort study, claims data from the National Health Insurance Research Database of Taiwan were used to evaluate the risk between COPD and osteoporosis. Using data from the Longitudinal Health Insurance Database 2000, we conducted a retrospective cohort study by investigating patients aged 20 years and older who were newly diagnosed with COPD and comparing them with controls without COPD during 2000 to 2010. In addition, we used univariable and multivariable Cox proportional hazards regression models to measure the association between COPD and the risk of osteoporosis. **Results:** Our results revealed that COPD was significantly associated with a high risk of osteoporosis, regardless of whether the patients with COPD were corticosteroid users and irrespective of age and sex. After adjustment for covariates, the COPD patients exhibited a 1.54-fold higher risk of developing osteoporosis (hazard ratio [HR] 1.1.54, 95 % confidence interval [CI] 1.44–1.64). COPD was a stronger risk factor for osteoporosis in men. Moreover, patients with severe COPD had a higher risk of osteoporosis or pathologic fractures. **Conclusion:** This study revealed that COPD, which shares the characteristics of inflammatory diseases, is associated with a higher risk of osteoporosis after adjustment for comorbidities.

Kommentar

Diese Kohortenstudie zeigt den Zusammenhang zwischen COPD und Osteoporose und einem damit gesteigerten Frakturrisiko auf, wobei alle Patienten mit COPD mit einem erhöhten Risiko versehen sind und nicht nur jene, die Kortikosteroide einnehmen. Neben Kortikosteroiden als aggravierender Faktor liegt dem erhöhten Risiko für Osteoporose bei COPD der chronisch-entzündliche Prozess an der Lunge mit dessen systemischen Auswirkungen zugrunde.

Relevanz für die Praxis

Patienten mit COPD sind als Risikopatienten für Osteoporose anzusehen und sollten neben der pulmologischen Betreuung auch einer osteologischen Diagnostik bzw. soweit erforderlich einer Osteoporosetherapie zugeführt werden.

■ Motivators and Barriers for Physical Activity in Older Adults with Osteoporosis

Baert V, et al. J Geriatr Phys Ther 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

Background and Purpose: Although physical activity (PA) is an important tool to counter osteoporosis, too few older patients with osteoporosis (OPWO) engage in PA. Little is known about specific motivators for and barriers to PA in OPWO, hindering the development of targeted PA promotion campaigns for these persons. Therefore, the main objective of this study was to identify motivators for and barriers to PA specifically in OPWO. **Methods:** This qualitative study identified specific motivators for and barriers to PA in OPWO through 2 different methods: focus groups with professionals and in-depth interviews with OPWO. **Results:** The OPWO tended to give a broad interpretation of what they considered as PA (practicing sports, physical work, and performing household activities), whereas the professionals seemed to mainly focus on (therapeutic) exercise as PA. Fifteen different motivators and 18 barriers have been identified. Among others, health improvement, social contact, habit, feeling good, and receiving medical advice from a medical doctor were motivators. Pain, fear of falling, bad weather, lack of interest, and caring for an ill partner were barriers to PA. For some older respondents, osteoporosis acted as a trigger for PA, and for others it was a barrier. **Conclusions:** This study emphasizes the importance for health care professionals to give personalized PA advice regarding the nature and frequency of PA that is safe and beneficial for osteoporosis. It stands to reason that the information about PA needs to be clear and consistent. Furthermore, it is quintessential to mention that it can take some time to adapt to physical exercise and to experience the beneficial effects, because pain sensations during the first PA sessions can be perceived as barriers to OPWO. Misconceptions or barriers to PA should be countered by assessing motivators for and barriers to PA by the health care professional together with the older client so that barriers can be eliminated and motivators can be strengthened. Physical activity education should involve not only the OPWO but also their relatives, friends, and important peers. Different social aspects of PA and the encouragements from peers are stimulating for older adults to initiate and to continue PA. The results of our study can constitute a starting point for further research to identify the motivators for and barriers to PA with the highest impact on PA behavior in OPWO, thus enabling evidence-based PA promotion campaigns for this patient group.

Kommentar

Körperliche Aktivität ist als osteoprotektiver Ansatz hinlänglich bekannt. Trotzdem ist die Umsetzung körperlicher Aktivi-

täten gerade bei älteren Patienten ein schwieriges Unterfangen. Mit dem alleinigen Hinweis auf die Notwendigkeit körperlicher Aktivitäten im Rahmen eines ärztlichen Gespräches kann kaum ein langfristiger Erfolg erzielt werden. In der vorliegenden Studie wurden verschiedene Faktoren erhoben, die die Umsetzung körperlicher Aktivitäten bei älteren Patienten mit Osteoporose behindern bzw. fördern. In Kenntnis dieser Faktoren bei den zu betreuenden Patienten könnte damit ein auf jeden einzelnen Patienten abgestimmter Motivationshintergrund erstellt werden, bei dem Hindernisse ausgeräumt und für den Patienten nachvollziehbare positive Aspekte zur körperlichen Aktivität angesprochen werden.

Relevanz für die Praxis

Das Erkennen von Hindernissen und positiven Aspekten sollte die Umsetzung körperlicher Aktivität bei Osteoporose erhöhen. Vor einer Empfehlung zu körperlicher Aktivität sollte daher in einem ausführlichen Gespräch eine Analyse von Hindernissen und positiven Aspekten erhoben werden. Ein strukturierter Erhebungsbogen könnte dazu hilfreich sein.

■ Reliability and Validity of Lower Extremity Computed Tomography as a Screening Tool for Osteoporosis

Lee SY, et al. *Osteoporos Int* 2015 [Epub ahead of print].

Abstract

We evaluated the correlation between central bone mineral density (BMD) and peripheral bone attenuation using lower extremity computed tomography (CT). A good correlation was found between lower extremity CT and central BMD suggesting that CT is useful for screening osteoporosis, and that peripheral bone attenuation adequately reflects central BMD. **Introduction:** This study aimed to evaluate the reliability and validity of CT as a screening tool for osteoporosis and to estimate the correlation between central BMD and peripheral bone attenuation using lower extremity CT. **Methods:** In total, 292 patients who underwent a lower extremity, lumbar spine, or abdomen and pelvic CT scan within a 3-month interval of a dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) examination were included. Following reliability testing, bone attenuation of the L1, L2, L3, L4, femoral head, femoral neck, greater trochanter, distal

femur, proximal tibia, distal tibia, and talus was measured by placing a circular region of interest on the central part of each bony region on a coronal CT image. Partial correlation was used to assess the correlation between CT and DEXA after adjusting for age and body mass index. **RESULTS:** In terms of reliability, all bone attenuation measurements, except the femoral neck, showed good to excellent interobserver reliability (intraclass correlation coefficients, 0.691–0.941). In terms of validity, bone attenuation of the L1 to L4, femoral neck, and greater trochanter on CT showed significant correlations with BMD of each area on DEXA (correlation coefficients, 0.399–0.613). Bone attenuation of the distal tibia and talus on CT showed significant correlations with BMD of all parts on DEXA (correlation coefficients, 0.493–0.581 for distal tibia, 0.396–0.579 for talus). **Conclusion:** Lower extremity CT is a useful screening tool for osteoporosis, and peripheral bone attenuation on lower extremity CT adequately reflects central BMD on DEXA.

Kommentar

Die CT-Untersuchung der unteren Extremitäten weist nach dieser Studie eine akzeptable Korrelation zu Osteodensitometriergebnissen auf. Auch wenn die Korrelation schlechter ist als jene zwischen Osteodensitometrie und CT-Untersuchungen an L1–L4, am Schenkelhals und am Trochanter major, erachten die Autoren eine CT-Messung an den unteren Extremitäten als geeignet für Screeninguntersuchungen zu Osteoporose.

Relevanz für die Praxis

Eine Bereicherung des Osteoporosescreenings stellt die CT-Untersuchung der unteren Extremitäten in der klinischen Praxis wohl kaum dar, da vorhandene Screening-Tools, wie z. B. FRAX, ebenfalls eine gute Möglichkeit des Screenings darstellen und dies ohne Geräteaufwand oder Strahlenbelastung. Zusätzlich ist die Versorgung mit Osteodensitometriegeräten in Österreich ausreichend und flächendeckend, womit der Bedarf nach einer bildgebenden Diagnostik, die nicht primär auf die Evaluierung von Knochendichte ausgelegt ist, nicht gegeben ist.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Mikosch
Medizinische Universität Wien
Externe Lehre MUW
A-1090 Wien, Spitalgasse 23
E-Mail: peter.mikosch@yahoo.com

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

■ Relation of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs to Serious Bleeding and Thromboembolism Risk in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Antithrombotic Therapy: A Nationwide Cohort Study

Lamberts M, et al. *Ann Intern Med* 2014; 161: 690–8.

Abstract

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are assumed to increase bleeding risk, but their actual relation to serious bleeding in patients with atrial fibrillation (AF) who are receiving antithrombotic medication is unknown. **Objective:** To investigate the risk for serious bleeding and thromboembolism associated with ongoing NSAID and antithrombotic therapy. **Design:** Observational cohort study. **Setting:** Nationwide registries. **Patients:** Danish patients with AF hospitalized between 1997 and 2011. **Measurements:** Absolute risk for serious bleeding and thromboembolism with ongoing NSAID and antithrombotic therapy, assessed by using Cox models. **Results:** Of 150 900 patients with AF (median age, 75 years [interquartile range, 65 to 83 years]; 47 % female), 53 732 (35.6 %) were prescribed an NSAID during a median follow-up of 6.2 years (interquartile range, 2.1 to 14.0 years). There were 17 187 (11.4 %) and 19 561 (13.0 %) occurrences of serious bleeding and thromboembolism, respectively. At 3 months, the absolute risk for serious bleeding within 14 days of NSAID exposure was 3.5 events per 1000 patients compared with 1.5 events per 1000 patients without NSAID exposure. The risk difference was 1.9 events per 1000 patients. In patients selected for oral anticoagulant therapy, the absolute risk difference was 2.5 events per 1000 patients. Use of NSAIDs was associated with increased absolute risks for serious bleeding and thromboembolism across all antithrombotic regimens and NSAID types. An NSAID dosage above the recommended minimum was associated with a substantially increased hazard ratio for bleeding. **Limitation:** Observational design and unmeasured confounders. **Conclusion:** Use of NSAIDs was associated with an independent risk for serious bleeding and thromboembolism in patients with AF. Short-term NSAID exposure was associated with increased bleeding risk. Physicians should exercise caution with NSAIDs in patients with AF.

Kommentar

NSAR sind bei Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation mit einem vaskulären Risiko verbunden! Obwohl die Erkenntnis nicht wirklich neu ist, überrascht doch die Höhe des absoluten Risikos für Blutungen von 3,5 und das bereits nach 14 Tagen NSAR – dies nicht nur für schwere Blutungsereignisse, sondern ebenso, wenn auch geringer, für thromboembolische Geschehen. Auch wurde kein Unterschied zwischen selektiven und nichtselektiven NSAR gefunden. Somit bleibt als Alternative gerade bei entzündlicher Aktivität

im Alter, bei RA oder z. B. auch Gicht, die Glukokortikoidtherapie, idealerweise lokal.

■ Intraarticular Hip Injection and Early Revision Surgery Following Total Hip Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study

Ravi B, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 162–8.

Abstract

Objective: Therapeutic intraarticular injections are used in the management of hip osteoarthritis (OA). Some studies suggest that their use increases the risk of infection and subsequent revision surgery after primary total hip arthroplasty (THA), while others do not. We undertook this study to clarify the relationship between prior intraarticular injection and the risk of complication in a subsequent primary THA. **Methods:** In a cohort of patients with hip OA who underwent a primary elective THA between 2002 and 2009, we identified those who received ≥ 1 intraarticular injection performed by a radiologist in the 5 years preceding their THA. Multivariable Cox proportional hazards models were used to determine the relationship between receipt of a presurgical injection (no injection, 1–5 years prior to THA, or < 1 year prior to THA) and the occurrence of post-surgical joint infection and revision THA in the following 2 years, while controlling for confounders. **Results:** Of 37,881 eligible THA recipients, 2,468 (6.5 %) received an intraarticular injection performed by a radiologist within 5 years of their THA (1,691 at < 1 year, 777 at 1–5 years). Controlling for age, sex, comorbidity, frailty, income, and provider volume, those who had an injection in the year preceding surgery were at increased risk of infection (adjusted hazard ratio [HR] 1.37, $P = 0.03$) and revision THA (adjusted HR 1.53, $P = 0.03$) within 2 years of the primary THA, relative to patients who did not. The association between prior injection and revision arthroplasty was attenuated and became nonsignificant (adjusted HR 1.41, $P = 0.13$) after occurrence of postoperative infection was controlled for in the regression model. No effect was found for injection 1–5 years prior to surgery. **Conclusion:** Intraarticular injection in the year preceding THA independently predicted increased risk of infection leading to early revision surgery. Further studies are warranted to elucidate explanations for these findings.

Kommentar

Auch wenn im oben angeführten Kommentar die Lokalthherapie als gute Option angeführt wird, sollte die Indikation zur Hüftgelenkspunktion sehr streng gestellt werden. Wie diese Arbeit zeigt, ist die Erfolgsrate gering und mit einem erhöhten Infektions- und Revisionsrisiko verbunden. Dass die Behandlung von Radiologen durchgeführt wurde, wird angemerkt.

■ Methotrexate in Combination with Other DMARDs Is Not Superior to Methotrexate Alone for Remission Induction with Moderate-to-High-Dose Glucocorticoid Bridging in Early Rheumatoid Arthritis After 16 Weeks of Treatment: The CareRA Trial

Verschueren P, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 27–34.

Abstract

Objectives: To compare the efficacy and safety of intensive combination strategies with glucocorticoids (GCs) in the first 16 weeks (W) of early rheumatoid arthritis (eRA) treatment, focusing on high-risk patients, in the Care in early RA trial. **Methods:** 400 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)-naïve patients with eRA were recruited and stratified into high risk or low risk according to classical prognostic markers. High-risk patients (n = 290) were randomised to 1/3 treatment strategies: combination therapy for early rheumatoid arthritis (COBRA) Classic (methotrexate (MTX) + sulfasalazine + 60 mg prednisone tapered to 7.5 mg daily from W7), COBRA Slim (MTX + 30 mg prednisone tapered to 5 mg from W6) and COBRA Avant-Garde (MTX + leflunomide + 30 mg prednisone tapered to 5 mg from W6). Treatment modifications to target low-disease activity were mandatory from W8, if desirable and feasible according to the rheumatologist. The primary outcome was remission (28 joint disease activity score calculated with C-reactive protein < 2.6) at W16 (intention-to-treat analysis). Secondary endpoints were good European League Against Rheumatism response, clinically meaningful health assessment questionnaire (HAQ) response and HAQ equal to zero. Adverse events (AEs) were registered. **Results:** Data from 98 Classic, 98 Slim and 94 Avant-Garde patients were analysed. At W16, remission was reached in 70.4 % Classic, 73.6 % Slim and 68.1 % Avant-Garde patients (p = 0.713). Likewise, no significant differences were shown in other secondary endpoints. However, therapy-related AEs were reported in 61.2 % of Classic, in 46.9 % of Slim and in 69.1 % of Avant-Garde patients (p = 0.006). **Conclusions:** For high-risk eRA, MTX associated with a moderate step-down dose of GCs was as effective in inducing remission at W16 as DMARD combination therapies with moderate or high step-down GC doses and it showed a more favourable short-term safety profile.

Kommentar

Die DMARD-Kombinationstherapien (z. B. Methotrexat/Sulfapyridin, Leflunomid etc.) werden in den Empfehlungen zur Behandlung der RA immer wieder angegeben, wenngleich die Nebenwirkungen zunehmen. Auch ist anzunehmen, dass in der Praxis die Compliance schlechter sein wird. Dieser Artikel zeigt doch die gute Wirksamkeit von MTX mit einer Glukokortikoidtherapie zu Beginn der RA, mit einer Remissionsrate von etwa 70 % nach 16 Wochen. In dieser Arbeit führt die „Mehrfach-DMARD“-Kombination zu keinem weiteren Benefit.

■ Tumour Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Infection Risk in Axial Spondyloarthritis: Results from a Longitudinal Observational Cohort

Wallis D, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 152–6.

Abstract

Objectives: Long-term data on infection risk in axial SpA (axSpA) are sparse. TNF inhibitors (TNFis) are increasingly being used in axSpA, with infection being the most important adverse event. We aimed to investigate the frequency of infections in axSpA and to identify factors predisposing to infection. **Methods:** Data were extracted from a longitudinal observational cohort of patients with axSpA. Infection rates were calculated and multivariate analysis was performed to investigate the association of independent variables with infection. **Results:** Data were analysed for 440 patients followed for a total of 1712 patient-years (pys). A total of 259 infections, of which 23 were serious, were recorded in 185 patients. The overall rate of any infection was 15 (95 % CI 13, 17)/100 pys and the serious infection rate was 1.3 (95 % CI 0.9, 2.0)/100 pys. There was no significant difference in the rate of any infection or serious infection in patients on TNFis compared with patients never on biologic agents. In the multivariate analysis, DMARD treatment, but not TNFi treatment, was associated with risk of infection. Age, disease duration, smoking status, BASFI, BASDAI, co-morbidity score and hospitalization were not associated with an increased risk of infection. **Conclusion:** The serious infection rate in axSpA in this observational cohort is low when compared with rates reported in other rheumatic diseases. Biologic use was not a significant risk factor for serious infection.

Kommentar

Aus theoretischen Überlegungen hinsichtlich Sorge einer Unterdrückung der Immunabwehr ist bei Patienten unter einer Biologikatherapie besonders an Infektionen zu denken. Aber die SAE-Raten für schwere Infektionen sind bei SpA-Patienten (Mb. Bechterew) niedrig: 1,3/100 Patientenjahre.

■ Benefits and Risks of Low-Dose Glucocorticoid Treatment in the Patient with Rheumatoid Arthritis

Kavanaugh A, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1742–51.

Abstract

Glucocorticosteroids (GCs) have been employed extensively for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other autoimmune and systemic inflammatory disorders. Their use is supported by extensive literature and their utility is reflected in their incorporation into current treatment guidelines for RA and other conditions. Nevertheless, there is still some concern regarding the long-term use

of GCs because of their potential for clinically important adverse events, particularly with an extended duration of treatment and the use of high doses. This article systematically reviews the efficacy for radiological and clinical outcomes for low-dose GCs (defined as 410 mg/day prednisone equivalent) in the treatment of RA. Results reviewed indicated that low-dose GCs, usually administered in combination with synthetic DMARDs, most often MTX, significantly improve structural outcomes and decrease symptom severity in patients with RA. Safety data indicate that GC-associated adverse events are dose related, but still occur in patients receiving low doses of these agents. Concerns about side effects associated with GCs have prompted the development of new strategies aimed at improving safety without compromising efficacy. These include altering the structure of existing GCs and the development of delayed-release GC formulations so that drug delivery is timed to match greatest symptom severity. Optimal use of low-dose GCs has the potential to improve long-term outcomes for patients with RA.

Kommentar

Schöne Übersichtsarbeit über die in Zukunft – trotz moderner Biologika – wahrscheinlich weiterhin notwendige Glukokortikoidtherapie. Diese Glukokortikoidtherapie ideal zu ergänzen, erfordert sicherlich eine gewisse Erfahrung. Aber ein optimaler Einsatz hat das Potenzial, den „Outcome“ für die Patienten entscheidend zu verbessern.

In der Arbeit ist auch das Nebenwirkungsprofil der Glukokortikoidtherapie von Huscher et al. [1] angeführt.

■ Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Bannuru RR, et al. *Ann Intern Med* 2015; 162: 46–54.

Abstract

Background: The relative efficacy of available treatments of knee osteoarthritis (OA) must be determined for rational treatment algorithms to be formulated. **Purpose:** To examine the efficacy of treatments of primary knee OA using a network meta-analysis design, which estimates relative effects of all treatments against each other. **Data Sources:** MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Google Scholar, Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through 15 August 2014, and unpublished data. **Study Selection:** Randomized trials of adults with knee OA comparing 2 or more of the following: acetaminophen, diclofenac, ibuprofen, naproxen, celecoxib, intra-articular (IA) corticosteroids, IA hyaluronic acid, oral placebo, and IA placebo. **Data Extraction:** Two reviewers independently

abstracted study data and assessed study quality. Standardized mean differences were calculated for pain, function, and stiffness at 3-month follow-up. **Data Synthesis:** Network meta-analysis was performed using a Bayesian random-effects model; 137 studies comprising 33 243 participants were identified. For pain, all interventions significantly outperformed oral placebo, with effect sizes from 0.63 (95 % credible interval [CrI], 0.39 to 0.88) for the most efficacious treatment (hyaluronic acid) to 0.18 (CrI, 0.04 to 0.33) for the least efficacious treatment (acetaminophen). For function, all interventions except IA corticosteroids were significantly superior to oral placebo. For stiffness, most of the treatments did not significantly differ from one another. **Limitation:** Lack of long-term data, inadequate reporting of safety data, possible publication bias, and few head-to-head comparisons. **Conclusion:** This method allowed comparison of common treatments of knee OA according to their relative efficacy. Intra-articular treatments were superior to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, possibly because of the integrated IA placebo effect. Small but robust differences were observed between active treatments. All treatments except acetaminophen showed clinically significant improvement from baseline pain. This information, along with the safety profiles and relative costs of included treatments, will be helpful for individualized patient care decisions.

Kommentar

Diese Metaanalyse von doch 137 Studien mit 33.243 Patienten zeigte einige überraschende Ergebnisse: Acetaminophen (in Österreich: z. B. Parkemed®) konnte klinisch keine signifikante Verbesserung der Schmerzen gegenüber NSAR zeigen. Überlegen war aber die intraartikuläre Hyaluronsäure als wirksames Mittel gegen Schmerzen. Diese Studie weist darauf hin, dass Paracetamol „überverschrieben“ wird und die Hyaluronsäure nicht voll genutzt würde. Fairerweise wird auch auf den Placebo-Effekt von intraartikulären Injektionen verwiesen, außerdem sind Hyaluronsäure-Injektionen teuer.

Anmerkung: In den OARSI-Guidelines USA [2], an denen auch der Autor dieser Analyse maßgeblich beteiligt war, findet sich die intraartikuläre Hyaluronsäure-Therapie aber in der Kategorie „uncertain appropriateness“!

Literatur:

1. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1119–24.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363–88.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer
Interne Abteilung
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg
A-8020 Graz, Bergstraße 27
E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

Pharma-News

Jubiläum für ein Biologikum

Seit nunmehr 15 Jahren haben Patienten mit chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen in Europa Zugang zu einer modernen, innovativen Therapie. Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit TNF-Blockern hat im Jahr 2000 das Therapiemanagement für Rheumatologen revolutioniert. Enbrel war das erste subkutane, biologische DMARD, das die Zulassung zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen zur Jahrtausendwende erhalten hat [1, 2]. Im selben Jahr konnten erstmalig Kinder mit juveniler idiopathischer Arthritis in der Praxis von dem damals neuen Therapieansatz profitieren. Heute verfügen wir mit Enbrel über klinische Erfahrung aus über 22 Jahren und 3 Millionen Patientenjahren [3, 4]. Im Jahr 2002 konnte ein weiterer Meilenstein für die Dermatologie und die Rheumatologie in der Behandlung von Patienten mit Psoriasis-Arthritis gesetzt werden. Patienten mit Psoriasis oder ankylosierender Spondylitis erlangten



2004 Zugang zur Therapie mit Enbrel. Seit Juli 2014 ist Enbrel nun auch für alle Phasen der axialen Spondyloarthritis, einschließlich der nicht im Röntgen erkennbaren Form, zugelassen [2].

Die unterschiedlichen Darreichungsformen [2], seit 2006 auch als Fertigspritze und seit 2009 als Fertigpen, geben Patienten Flexibilität in der Handhabung ihrer Therapie und erleichtern für den behandelnden Arzt das Therapiemanagement.

Literatur:

1. Scott LJ. Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs* 2014; 74: 1379–410.
2. Details zu einzelnen Indikationen siehe aktuell gültige Fachinformation Enbrel®.
3. Data on file, Pfizer.
4. Data on file, Amgen.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Tel.: 01/521 15 0

Internet: www.pfizermed.at

Fachkurzinformation siehe Seite 31

ENB-005-15/1/29.01.2015

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,

Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
A-2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Fairdrucker GmbH,
A-3002 Purkersdorf,
Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandspesen). Einzelheft 10,-

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:* Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. *RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:* Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml. Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, anti-humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist. **Anwendungsgebiete:** *RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:* RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für: – die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. – die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. *RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:* RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Liste der sonstigen Bestandteile: *RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:* Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. *RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:* L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin, L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC07. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: September 2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17:

Magnosolv® – Granulat: Zusammensetzung: 1 Beutel zu 6,1 g enthält: Magnesium carbonicum praecipitatum 670 mg (= 165 mg Magnesium), Magnesiumoxyd 342 mg (= 200 mg Magnesium). Gesamtmagnesiumgehalt 365 mg, das sind 15 mmol Magnesiumionen. In wässriger Lösung liegt Magnesiumcitrat vor. **Hilfsstoffe:** Zitronensäure, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogen-carbonat, Natriumcarbonat, Natriumchlorid, Saccharin-Natrium, Natriumcyclamat, Zitronenaroma. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Magnesiummangelzuständen, die keiner parenteralen Substitution bedürfen. Adjuvante Therapie der koronaren Herzkrankheit. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe. Besondere Vorsicht bei schwerer Funktionseinschränkung der Niere und Austrocknung (Magnesiumretention ab Serumkreatininwerten von 500 mmol/l entsprechend etwa 6 mg/100 ml). **Zulassungsinhaber:** Meda Pharma GmbH, Wien; **Verfügbare Packungsgröße:** 30 Beutel. 10 Beutel als Ärztemuster. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Bei Nebenwirkungen wenden Sie sich bitte an die Pharmakovigilanzabteilung der Firma Meda unter +43 (0)1 86 390 3364 bzw. +43 (0)664 620 7963 (24h-Hotline) oder schreiben Sie ein Email an drug-safety@meda.at **Stand der Information:** März 2006

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19 und zum Text auf Seite 29:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg Etanercept, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 10 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Axiale Spondyloarthritis: Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen) **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2014

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Prolia signifikant das Risiko für vertebrale, nichtvertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juli 2014

Referenzen: 1. Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423: 337–42. 2. Kostenuik PJ et al. *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 618–25. 3. Boyd S et al. *Bone* 2011; 48 (Suppl 2): 182, #PP264-T. 4. Cummings SR et al. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 756–65. 5. Data on file, Amgen.

* signifikante Frakturrisikoreduktion an allen gemessenen Stellen

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{1,2}*



Über 20.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 400.000
in Europa⁵

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{4,*}

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN

STARKER FRAKTURSCHUTZ


prolia®
denosumab