

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Rheuma trifft Knochen**

Uhlir C

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskelettale Erkrankungen*

*2013; 20 (2), 77-80*

**Homepage:**

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

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

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

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

# Aktuelles: Rheuma trifft Knochen

Dr. Claudia Uhler

*Rheumatoide Arthritis (RA) hat über die Zerstörung des gelenknahen Knochens hinaus generalisierte Auswirkungen auf das gesamte Skelett. Im Rahmen einer österreichweiten Vortragsreihe gaben Rheumatologen und Osteoporose-spezialisten einen Überblick über die Effekte von RA und Osteoporose auf den Knochenstoffwechsel und die therapeutischen Konsequenzen.*

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) haben in allen Altersklassen ein erhöhtes Osteoporoserisiko und damit ein erhöhtes Frakturrisiko. Verantwortlich dafür sind in erster Linie die bei RA freigesetzten proinflammatorischen Zytokine. Aber auch eine Kortikosteroidtherapie, Vitamin-D-Mangel und Inaktivität tragen wesentlich zu diesem Problem bei.

Das physiologische Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau ist durch das „Coupling“ von Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität gewährleistet. Dabei spielen RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) und OPG (Osteoprotegerin) eine zentrale Rolle. Bei RA erhöhen aktivierte T-Zellen und Glukokortikoide das Verhältnis von RANKL zu OPG und fördern die Knochenresorption. Proinflammatorische Zytokine beeinträchtigen den Knochenstoffwechsel in unterschiedlicher Weise. So steigert TNF- $\alpha$  die Knochenresorption und hemmt die Knochenneubildung durch verstärkte Expression von RANKL, Überexpression von DKK-1 und Verminderung von OPG. RANKL erhöht die Osteoklastenaktivität, OPG hemmt die Osteoklastenaktivität und auch verschiedene Interleukine haben unterschiedliche Effekte auf die Osteoklasten [1].

## ■ Das Osteoporoserisiko von Patienten mit RA abklären

80 % aller osteoporotischen Frakturen sind non-vertebral und für 90 % der osteoporosebedingten Morbidität und Mortalität verantwortlich [2]. Innerhalb von 5 Jahren entwickelt ein Drittel aller RA-Patienten vertebrale bzw. nicht-vertebrale Frakturen (OSTRA-Kohorte) [3]. Die diagnostische Abklärung von Patienten mit RA muss daher eine Knochendichtebestimmung und eine Evaluierung des Frakturrisikos beinhalten [4]. Mit dem FRAX-Score kann bei Patienten höheren Alters das Frakturrisiko besser abgeschätzt werden als durch die alleinige Verwendung der T-Score-Werte. In Österreich besteht derzeit eine Therapieindikation bei einem T-Wert von  $-2,5$  oder darunter (an LWS und/oder Hüfte). Generell wird ein 10-Jahres-Frakturrisiko  $> 20$  % als interventionsbedürftig angesehen [5]. Bei jüngeren Patienten ist der FRAX-Score nur bedingt geeignet und die Therapieindikation sollte vom Vorliegen relevanter klinischer Risikofaktoren abhängig gemacht werden, zu denen auch die RA (RR = 1,95) und die systemische Glukokortikoidtherapie (RR = 2,31) gehören [5].

## ■ Kortison und Knochenstoffwechsel

Beim systemischen Einsatz von Steroiden ist zu beachten, dass Kortison bereits in geringer Dosierung die Knochenneubildung

hemmt und die Knochenresorption fördert. Die Folge ist ein initial sehr rascher Knochenverlust. Schon innerhalb der ersten 6–12 Monate können bis zu 12 % der Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]) verloren gehen; danach muss immer noch mit einem jährlichen BMD-Verlust von 2–5 % gerechnet werden [6].

Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist die häufigste sekundäre Osteoporoseform [7], was auch auf den breiten Einsatz von Glukokortikoiden zurückzuführen ist. Etwa 0,5–0,9 % der europäischen Bevölkerung erhalten eine Glukokortikoid-Langzeittherapie [8], ca. 30–50 % von ihnen erleiden im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur [9]. Betroffen sind Frauen und Männer jeden Alters.

## ■ Verbesserung des Knochenstoffwechsels bei RA

Die Datenlage zu den Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung des Knochenstoffwechsels bei RA umfasst in erster Linie Studien mit Surrogatparametern wie BMD oder Knochenumbaumarkern als Endpunkte. Methotrexat scheint keine ungünstigen Auswirkungen auf den Knochen zu haben [10].

Von TNF- $\alpha$ -Blockern ist aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung prinzipiell ein günstiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu erwarten. Die Datenlage ist für diese Biologikagruppe am umfangreichsten. Einige Untersuchungen ergaben eine Zunahme der BMD, einige eine Abnahme der BMD und andere keinen Effekt [10, 11]. Bei Patienten mit Spondylarthritiden wurde ein Anstieg der BMD unter Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern nachgewiesen [11]. In einer Studie wurde mit dem RANKL-Antagonisten Denosumab ein signifikanter BMD-Anstieg im Vergleich zu Placebo erzielt [12]. Für die IL-1-Blockade wurde wie auch für Etanercept ein günstiger Effekt auf die Knochenresorptionsmarker gezeigt [13]. Die IL-6-Blockade mit Tocilizumab führte in einer Untersuchung zu einer Steigerung der Knochenanbaumarker [14].

Teriparatid hat einen komplementären Effekt zu TNF- $\alpha$ -Blockern, da es sowohl die katabole als auch die anabole Seite des Knochenstoffwechsels adressiert [11]. Im Tiermodell wurde durch Kombination eines TNF- $\alpha$ -Blockers mit Teriparatid eine Knochenneubildung erzielt [15]. Bei Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose und hohem Frakturrisiko erhöhte Teriparatid die BMD deutlicher als Alendronat und senkte dabei das Risiko für neue vertebrale Frakturen signifikant (0,6 % vs. 6,1 %;  $p = 0,004$ ) [16].

Die Aussagekraft von Knochenstoffwechselmarkern bezüglich des Effekts antirheumatischer Therapien auf den Knochen ist fraglich. Klinisch sind sie derzeit von eingeschränkter Relevanz. Marker wie Osteocalcin, Kollagenpropeptide, PYD, DPD, NTX, CTX-I und CTX-MMP korrelieren aber mit den Markern für die Aktivität der RA (DAS, BASDAI, Rheumafaktor) [17].



## ■ Zusammenfassung

Sowohl antirheumatische Therapeutika, wie z. B. Kortikosteroide, als auch die rheumatischen Erkrankungen *per se* können einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Moderne Biologika (z. B. Etanercept) zeigen günstige Effekte auf die Knochendichte [11]. Parathormon (Teriparatid) zeigt bei Patienten mit RA in Bezug auf den Knochenstoffwechsel einen komplementären Effekt zu TNF- $\alpha$ -Blockern und hat einen hohen Stellenwert bei der Behandlung dieser Patienten mit hohem Frakturrisiko, speziell wenn es unter laufender Therapie mit Antiresorptiva zu neuerlichen Frakturen kommt [11].

In der Betreuung von Patienten mit RA ist es entscheidend, die Knochendichte und das Frakturrisiko regelmäßig zu kontrollieren und die Therapie entsprechend anzupassen.

## Literatur:

- Neumann E. Molekulare Mechanismen der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2012; 37: 254–9.
- Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing* 2006; 35 (Suppl 2): ii27–ii31.
- Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2413–9.
- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011; 22: 421–33.
- Leitlinie „Osteoporose – Knochenbruch-Krankheit“. 3. Aufl. *Arznei & Vernunft*, Wien, 2010.
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1061–6.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144–9.
- Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 144–53.
- Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135–57, vii.
- 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.
- Ricciardi BF, Paul J, Kim A, et al. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease. *Osteoporos Int* 2013; 24: 423–32.
- Dore RK, Hurd E, Palmer W, et al. Denosumab increases bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: 12-month results. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl 1): S59, Abstract 1208.
- Charatcharoenwithaya N, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 724–9.
- Karsdal MA, Schett G, Emery P, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 131–9.
- Redlich K, Görtz B, Hayer S, et al. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 543–55.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.
- Coiffier G, Bouvard B, Chopin F, et al. Common bone turnover markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A literature review. *J Bone Spine* 2012 [Epub ahead of print].
- Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 224–30.
- Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4: 287–92.
- Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 617–23.
- Binder NB, Puchner A, Niederreiter B, et al. Tumor necrosis factor-inhibiting therapy preferentially targets bone destruction but not synovial inflammation in a tumor necrosis factor-driven model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 608–17.

## ■ Kommentare

**Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig**, Schilddrüsen – Endokrinologie – Osteoporoseinstitut in Graz: „Eine Glukokortikoidtherapie erhöht sowohl das Risiko für vertebrale als auch für nicht-vertebrale Frakturen. Es gibt keine sichere Dosis. Daher sollte eine möglichst niedrige Glukokortikoiddosis gewählt und auf eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D geachtet werden. Therapie der ersten Wahl bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose sind Bisphosphonate. Bei hohem Frakturrisiko ist der Einsatz von Teriparatid zu erwägen.“

**Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer**, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz: „Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises stören per se den Knochenstoffwechsel. Das Problem wird durch eine systemische Kortikosteroidtherapie aggraviert, die Osteoblasten sind in der Funktion gestört. Teriparatid reaktiviert die Knochenneubildung und verringert dadurch das Risiko von Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose für neue Frakturen effektiver als Alendronat; weniger als 1 % der mit Teriparatid behandelten Patienten erlitten eine neue Fraktur“ [16].

**OÄ Dr. Claudia Götsch**, Univ.-Klinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck: „In unterschiedlichen Studien zeigt sich bei bis zu 68 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes eine Osteoporose. Die Hälfte der Patienten mit rheumatoider Arthritis leidet unter Osteoporose; das Risiko dieser Patienten, eine Wirbelfraktur zu erleiden, ist ebenso wie das von Patienten mit ankylosierender Spondylitis 6–7-fach erhöht! Die Mortalität von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Wirbelfrakturen ist drastisch erhöht. Die Behandlung der jeweiligen Grunderkrankung ist essenziell; eine darüber hinausgehende osteoporosespezifische Therapie wäre bei vielen Patienten indiziert, erfolgt aber sehr oft nicht“ [18].

**Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger**, Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universität Graz: „Zwischen rheumatoider Arthritis bzw. Spondylarthritiden und Osteoporose besteht ein enger Zusammenhang, der in der Praxis oft übersehen wird. So bleiben beispielsweise Wirbelkörperfrakturen bei Patienten mit Morbus Bechterew als Ursache für den Rückenschmerz oft unerkannt. Dabei liegt die Prävalenz der Osteoporose bei diesen Patienten bei 35 % [19]. Patienten unter Therapie mit Methotrexat oder TNF- $\alpha$ -Blockern sollten Kalzium, Vitamin D und ein Bisphosphonat erhalten.“

**Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold**, Univ.-Klinik für Innere Medizin VI, Universität Innsbruck: „Die chronische Entzündung im Rahmen der rheumatoiden Arthritis führt zu einer lokalen und generalisierten Gelenkschädigung. Die radiographische Gelenkdestruktion bei postmenopausaler RA ist eng mit der generalisierten Osteoporose assoziiert [20]. Daher sollten bei Patienten mit RA die Knochendichte und das Frakturrisiko bestimmt werden. Biologika blockieren den Knochenabbau auch bei fehlendem Effekt auf die Synovitis [21]. Diese beiden Effekte sind entkoppelt.“

**OA Dr. Christian Muschitz**, II. Medizinische Abteilung, KH Barmherzige Schwestern Wien: „Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind klinische Risikofaktoren für Osteo-

porose und Fragilitätsfrakturen. DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) und TNF- $\alpha$ -Blocker haben positive Effekte auf die Knochenmineraldichte und auf Knochenumbau-marker. Mit anti-resorptiven und osteoinduktiven Therapie konnten in Studien knochenprotektive Effekte erzielt werden.“

**OÄ Dr. Ulrike Stuby**, Abteilung für Rheumatologie, 2. Medizinische Abteilung, AKH Linz: „Biologika, speziell TNF- $\alpha$ -Blocker, wirken bei den verschiedenen entzündlich rheumatischen Erkrankungen in vielfältiger und unterschiedlicher Weise auf den Knochen. Bei rheumatoider Arthritis wirken TNF- $\alpha$ -Blocker strukturmodifizierend und hemmen so die Destruktion. Bei Spondylarthritiden hemmen TNF- $\alpha$ -Blocker die Entzündungsaktivität, aber nicht die radiographische Progression. Es wird heute davon ausgegangen, dass TNF- $\alpha$ -Blocker auch eine positive Wirkung auf den systemischen Knochenstoffwechsel und damit auf die Knochenmineraldichte haben.“

**OÄ Dr. Maya Thun, Osteoporoseambulanz, Wilhelminenspital der Stadt Wien:** „Der Knochen ist ein fachübergreifendes Aufgabengebiet für Rheumatologen, Osteologen, Gynäkologen, Orthopäden und Unfallchirurgen. Jeder Arzt, der postmenopausale Frauen oder Frauen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Frakturen betreut, sollte sich auch Gedanken über den Knochen machen und Medikamente einsetzen, die die Entzündung hemmen und die Frakturheilung unterstützen.“

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Claudia Uhlir  
Medizinjournalistin  
E-Mail: c.uhlir@gmx.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)