

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Osteoporose und chronische

Polyarthritis

Erlacher L

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (4), 17-19

Homepage:

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

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

Member of the



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



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

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

OSTEOPOROSE UND CHRONISCHE POLYARTHTRITIS

Summary

The presence of focal bone erosions and juxtaarticular osteopenia adjacent to inflamed joints are radiographic hallmarks of rheumatoid arthritis (RA). In addition, RA also produces adverse effects on bone remodeling that affect the entire skeleton. Numerous reports have documented that patients with RA have reduced axial and appendicu-

lar bone mass and that this bone loss is associated with an increased risk of hip and vertebral fracture. New insights into the process underlying the development of osteoporosis in RA especially the development of focal bone erosions will lead to novel strategies that may control bone loss and joint destruction in RA.

ZUSAMMENFASSUNG

Der radiologische Nachweis von Erosionen und einer juxtaartikulären Osteopenie im Bereich der entzündlich veränderten Gelenke ist für die chronische Polyarthrit (CP) charakteristisch. Darüberhinaus kommt es jedoch bei der CP zu Veränderungen des Knochenbaus, der das gesamte Skelett betrifft. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten mit CP eine verminderte Knochendichte aufweisen und daß bei diesen Personen ein erhöhtes Frakturrisiko im Bereich des Schenkelhalses und der Wirbelkörper vorliegt. Neue Erkenntnisse über Mechanismen, die bei CP-Patienten zum Auftreten von Osteoporose und besonders zur Entstehung von Knochenerosionen führen, werden möglicherweise zur Entwicklung von Strategien führen, die den Verlust an Knochengewebe aufhalten und eine Zerstörung der Gelenke verhindern können.

EINLEITUNG

Ein Zusammenhang von rheumatischen Erkrankungen und Osteoporose ist hinlänglich bekannt. Als mögliche Ursachen eines Ungleichgewichtes von Knochenan- und -abbau bei rheumatischen Erkrankungen wie z. B. der chronischen Polyarthrit (CP), des systemischen Lupus erythe-

matodes oder des Morbus Bechterew kommen die Gabe von Kortikosteroiden, eine Einschränkung der körperlichen Aktivität, hormonelle Dysregulationen, aber auch systemische Effekte im Rahmen der immunologisch bedingten Entzündungsprozesse in Frage [1–3].

Die CP nimmt innerhalb der vorhin erwähnten Erkrankungen insofern eine Sonderstellung ein, als bei der CP drei Formen von Knochenverlust eindeutig voneinander unterschieden werden können. Diese Veränderungen betreffen neben dem Auftreten von Erosionen an den Gelenkrändern und dem Nachweis einer juxtaartikulären Osteopenie im Bereich der entzündlich veränderten Gelenke zusätzlich einen allgemeinen Knochenmasseverlust im Sinne einer generalisierten Osteopenie/Osteoporose.

EROSIONEN

Im Rahmen des Entzündungsprozesses der CP kommt es zum Auftreten von Erosionen oder Usuren, die anhand von Röntgenaufnahmen nachgewiesen werden können (Abb. 1) [4, 5]. Es handelt sich dabei um ein lokales Geschehen, das vorwiegend im unmittelbar angrenzenden subchondralen und juxtaartikulären Knochen der entzündlich veränderten Gelenke abläuft. Das entzündlich veränderte Pannusgewebe – es handelt sich dabei um eine Vermehrung

der Synovialzellen und einer Ansammlung von Entzündungszellen einschließlich Lymphozyten, Plasmazellen, aktivierten Makrophagen usw. – zerstört zunehmend den angrenzenden Knochen. Dieser aktive Abbaumechanismus bedingt eine fokale Osteolyse mit dem Auftreten von mit Pannusgewebe ausgefüllten Zysten, die in der Bildgebung als Erosion sichtbar werden. Histopathologische und molekularbiologische Untersuchung von Pannusgewebe von Patienten mit CP haben Einblicke in die pathophysiologischen Abläufe bei der Entstehung dieser Knochenusuren ergeben. Erste Ergebnisse haben gezeigt, daß multinukleäre Zellen – die vom Phänotyp Osteoklasten ähnlich sind – gehäuft im Bereich der Resorptionslakunen der Pannus-Knochengrenze nachweisbar sind [6, 7]. Neue Erkenntnisse bestätigen diese Vermutung und belegen, daß diese multinukleären Zellen und einige mononukleäre Zellen sämtliche, für

Abbildung 1:



Osteoklasten typische Marker exprimieren. Dazu zählen unter anderem Cathepsin K, die tatreresistente saure Phosphatase und der Calcitonin-Rezeptor [8]. Der Nachweis eines durch Osteoklasten mediierten Knochenabbaus im Bereich der Erosionen des Gelenkapselansatzes und des angrenzenden subchondralen Knochens eröffnet völlig neue Überlegungen und Möglichkeiten, gezielt therapeutisch in diesen Zerstörungsprozeß einzugreifen. Trotz des eindeutigen Nachweises der Bedeutung der Osteoklasten für die Knochendestruktion im Bereich der Erosionen gibt es Hinweise, daß auch andere Zellen des entzündlichen Pannusgewebes wie aktivierte Makrophagen und synoviale Fibroblasten über das Potential verfügen, mineralisierte Knochenmatrix abzubauen [9]. Ihr Einfluß auf die Knochenresorption scheint allerdings im Vergleich zur Tätigkeit der Osteoklasten lediglich von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Die Bedeutung der Osteoklasten für das Auftreten der Erosionen im Rahmen der CP wird durch neue Forschungsergebnisse betreffend Osteoprotegerin (OPG) unterstrichen [10–16]. OPG ist ein Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) Gruppe und entfaltet seine Wirkung über Bindung des für die Osteoklastendifferenzierung essentiell notwendigen Faktors Osteoprotegerin-Ligand (OPGL). Dieser für die Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten notwendige Faktor, der weiters unter dem Namen RANK-Ligand (RANKL) bekannt ist, gehört ebenfalls zur TNF-Ligand-Gruppe von Zytokinen und reguliert die Osteoklastogenese durch Bindung an seinen Rezeptor RANK (Rezeptor Aktivator von NF- κ B). Interessanterweise wurde dieser Faktor ursprünglich als Produkt von aktivierten Lymphozyten beschrieben und als „TNF related activation induced cytokine“ (TRANCE) bezeichnet. Untersuchungen an Tiermodellen für die CP haben eindrucksvoll die potentiell therapeutische Wirkung von OPG unterstrichen. Dabei konnte

durch Gabe von OPG das Auftreten von Knochenerosionen nahezu vollständig verhindert werden. Diese Studienergebnisse sind ein weiterer wichtiger Hinweis, daß eine Hemmung der Osteoklasten die entscheidende Therapieoption zur Vermeidung von Gelenksdestruktionen im Rahmen der CP sein könnte. Übereinstimmend mit diesem Konzept wurde vor kurzem gezeigt, daß humane synoviale Fibroblasten als auch CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten isoliert aus der CP-Synovialmembran und Synovialflüssigkeit RANKL exprimieren und somit ein direkter Zusammenhang von Gelenkentzündung und Osteoklastentätigkeit vorzuliegen scheint [17].

Zusätzlich zu RANKL werden eine Vielzahl anderer Zytokine und Faktoren, die für die Regulation der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten eine Rolle spielen, im Rahmen der Entzündungsreaktionen der CP gebildet [18–20]. Es handelt sich dabei unter anderem um Interleukin-1 α und β (IL 1 α und IL β), Interleukin 6, Interleukin 11, TNF α usw. Die Ergebnisse von groß angelegten Patientenstudien mit CP liefern den bisher überzeugendsten Beweis, daß diese Botenstoffe maßgeblich an der Gelenkszerstörung beteiligt sind. In diesen Studien wurde gezielt die Wirkung der Zytokine TNF α oder IL1 blockiert und es konnte gezeigt werden, daß dadurch das Auftreten von erosiven Gelenksveränderungen verhindert bzw. vermindert werden kann. Aufgrund der klinischen Untersuchungen an CP-Patienten ist es allerdings schwierig, zu unterscheiden, ob diese Effekte auf einer Verminderung der entzündlichen Prozesse in der Gelenkapsel oder auf einer direkten Wirkung auf die Osteoklasten beruhen. Tiermodellendaten deuten allerdings darauf hin, daß vor allem die Hemmung von IL1 für eine erfolgreiche Verhinderung von Gelenkerosionen notwendig ist [21].

JUXTAARTIKULÄRE OSTEOPENIE

Eine weitere Form des Knochenabbaus bei CP ist das Auftreten einer juxtaartikulären Osteopenie im Bereich der entzündlich veränderten Gelenke. Auch bei dieser Form des lokalen Knochenabbaus spielen Entzündungszellen, Osteoklasten und Zytokine eine entscheidende Rolle [6, 22]. Ein zusätzlicher Faktor dürfte die zunehmend eingeschränkte Beweglichkeit und damit verbundene geringere Belastung im Sinne der Immobilität der betroffenen Gelenke sein.

GENERALISIERTE OSTEOPENIE/ OSTEOPOROSE

Die dritte Form eines Knochenabbaus bei Patienten mit CP ist das mögliche Auftreten einer generalisierten Osteopenie/Osteoporose, die weit entfernt von der Entzündungsreaktion der betroffenen Gelenke vorliegt [23–30]. Diese Form der Osteoporose geht oft einher mit dem Vorhandensein von klassischen Risikofaktoren, wie z. B. einer jahrelangen Steroidtherapie oder zunehmender Immobilität mit geringer Belastung des Skelettsystems, sodaß ein direkter Zusammenhang mit der Grundkrankheit CP erst bei genauerer Betrachtung bewußt wird. Eine Reihe von Untersuchungen hat allerdings gezeigt, daß diese Form der generalisierten Osteopenie/Osteoporose schon frühzeitig im Rahmen der CP auftreten kann und daß der Knochenabbau mit dem Ausmaß der Krankheitsaktivität übereinstimmt. Betreffend der pathophysiologischen Mechanismen, die zum Auftreten der generalisierten Osteopenie/Osteoporose führen, liegen zum Teil unterschiedliche Untersuchungsergebnisse vor. Einerseits kann die CP einen Rückgang der Aktivität der Knochenneubildung bewirken, andererseits ist bei dieser Erkrankung auch der Knochenabbau über die Norm erhöht

[26–28]. Insgesamt scheinen neben den vorhin erwähnten Allgemeinrisikofaktoren die Effekte der systemischen Entzündungsmediatoren für das Auftreten dieser Form des Knochenabbaus wiederum von entscheidender Bedeutung zu sein.

AUSBLICK

Neue Einblicke in die Entzündungskaskade bei der CP und daraus resultierende neue Therapiekonzepte lassen die berechtigte Hoffnung aufkommen, daß in naher Zukunft eine gezielte Behandlung des Knochenabbaus bei CP demnächst möglich wird. Bis dahin sollte bei allen Patienten mit CP eine suffiziente Basistherapie und bei Nachweis einer Osteoporose eine Behandlung mit Bisphosphonaten durchgeführt werden. Jährliche Röntgenaufnahmen der Hände, Vorfüße und aller anderen von der CP betroffenen Gelenke sollten zur Erfassung neu aufgetretener Erosionen durchgeführt werden, um den Therapieerfolg der Basistherapie zu evaluieren und gegebenenfalls diese in ihrer Dosis zu erhöhen, mit anderen Basistherapeutika zu erweitern oder auf ein andere Basistherapie umzustellen. Ebenso sollte durch regelmäßige DEXA-Untersuchungen das Auftreten einer Osteoporose rechtzeitig noch vor dem Auftreten von Frakturen erfaßt werden.

Literatur:

- Lane NE, Goldring SR. Bone loss in rheumatoid arthritis: what role does inflammation play? *J Rheumatol* 1998; 7: 1251–3.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 6: 115–23.
- Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990; 300: 563–5.
- Goldring SR, Polisson RP. Bone disease in rheumatological disorders. In: Avioli L, Krane SM (eds). *Metabolic bone disease*. 2nd ed. Academic Press, San Diego, 1998; 621–35.
- Goldring SR, Gravalles EM. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195–9.
- Bromley M, Woolley DE. Chondroclasts and osteoclasts at subchondral sites of erosion in the rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 968–75.
- Bromley M, Woolley DE. Histopathology of the rheumatoid lesion. Identification of cell types at sites of cartilage erosion. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 857–63.
- Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1998; 152: 943–51.
- Hummel KM, Petrow PK, Frank JK, Muller-Ladner U, Aicher WK, Gay RE, et al. Cysteine proteinase cathepsin KmRNA is expressed in synovium of patients with rheumatoid arthritis and is detected at sites of synovial bone destruction. *J Rheumatol* 1998; 25: 1887–94.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–9.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329–37.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki SI, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
- Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, Choi Y. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186: 2075–80.
- Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS 3rd, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25190–4.
- Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250–8.
- Chu CQ, Field M, Allard S, Abney E, Feldmann M, Maini RN. Detection of cytokines at the cartilage/pannus junction in patients with rheumatoid arthritis: implications for the role of cytokines in cartilage destruction and repair. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 653–61.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
- Deleuran BW, Chu CQ, Field M, Brennan FM, Katsikis P, Feldmann M, Maini RN. Localization of interleukin-1 alpha, type 1 interleukin-1 receptor and interleukin-1 receptor antagonist in the synovial membrane and cartilage/pannus junction in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 801–9.
- Joosten LAB, Helsen MMA, van de Loo FAJ, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice; a comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 797–809.
- Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, Imura S, Fujita T. Quantitative histological studies on the pathogenesis of peri-articular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 25–31.
- Peel NF, Eastell R, Russell RG. Osteoporosis in rheumatoid arthritis—the laboratory perspective. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 84–5.
- Woolf AD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis – the clinical viewpoint. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 82–4.
- Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1993; 306: 558.
- Kroger H, Arnala I, Alhava EM. Bone remodeling in osteoporosis associated with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 (Suppl): S90.
- Compston JE, Vedi S, Crocher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. Bone turnover in non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 163–6.
- Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1282–9.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23–7.
- Als OS, Gotfredsen A, Riis BJ, Christiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 406–11.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz.
Dr. med. Ludwig Erlacher
Interne Abteilung,
Krankenhaus der Elisabethinen
A-9020 Klagenfurt,
Völkermarkter Straße 15–19

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](#)