

Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen

Pathogenetische Faktoren – Prävention – Therapie

DR. ISOLDE LERNBASS, UNIV.-PROF. DDR. MEINRAD PETERLIK, AO. UNIV.-PROF. DR. PETER PIETSCHMANN
 | Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Universität Wien

► ZUSAMMENFASSUNG

Entzündliche rheumatische Erkrankungen verursachen sowohl eine lokale als auch eine generalisierte Osteoporose. Pathogenetische Ursachen für die systemische Osteoporose sind einerseits die entzündliche Erkrankung selbst, andererseits der häufige Glukokortikoideinsatz im Rahmen der rheumatischen Erkrankung. Weitere Einflußfaktoren sind die Peak bone mass, Immobilität, eine mangelnde Vitamin D₃- und Kalziumversorgung, Sexualhormondefizite und bestimmte Basistherapien. In der Prophylaxe oder Therapie der Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen wurde vor allem Kalzium, Vitamin D₃, Vitamin D Metabolite, Bisphosphonate, und die Hormonersatztherapie wissenschaftlich untersucht.

► EINLEITUNG

Im Jahre 1865 wurden von Barwell das erste Mal die klinischen Auswirkungen der rheumatischen Erkrankungen auf den Knochen beschrieben. Seit damals wurden weitere Techniken entwickelt, um den Einfluß von Gelenkerkrankungen auf den Knochenstoffwechsel zu beurteilen: histologische, biochemische und radiologische Verfahren untersuchten die Veränderungen im Knochen.

Diese Übersichtarbeit soll auf das Osteoporoserisiko der Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bei Erwachsenen hinweisen und Ihnen in der täglichen Praxis helfen, das Osteoporoserisiko des Patienten einzuschätzen und der Osteoporose vorzubeugen.

► RHEUMATISCHE ERKRANKUNGEN

Zum rheumatischen Formenkreis zählen eine Reihe von Erkrankungen, die Schmerzen im Bewegungsapparat hervorrufen. In dieser Übersicht soll besonders auf zwei Erkrankungsformen hingewiesen werden:

einerseits die *entzündlich rheumatischen* und andererseits die *degenerativen rheumatischen* Erkrankungen.

Entzündlich rheumatische Erkrankungen

Beispiele für entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind:

- die chronische Polyarthrit
- die Gichtarthrit
- die seronegativen Spondyloarthritiden (u.A. Morbus Bechterew, Psoriasisarthrit).

Auch bei Kollagenosen (wie z. B. dem systemischen Lupus erythematosus) werden Gelenkentzündungen beobachtet.

Diese Erkrankungen werden durch immunologische Prozesse verursacht, die zu Entzündungsreaktionen und dadurch zu Schädigungen des Knorpels und des Knochens führen und schwere funktionelle Bewegungsstörungen verursachen können.

Das klinische und serologische Bild wird von Entzündungen geprägt.

Das klinische Bild bei *chronischer Polyarthrit* ist durch synovitische Schwellungen der Gelenke (vor allem der kleinen Gelenke) und Gelenkschmerzen charakterisiert. In den Laborbefunden finden sich eine erhöhte Blutsenkung und ein erhöhtes CRP; bei etwa 70 Prozent der Patienten ist der Rheumafaktor positiv. Typische Röntgenbefunde bei der chronischen Polyarthrit sind Knochenusuren, Fehlstellungen, Subluxationen und Luxationen (Abb. 1).

Degenerative rheumatische Erkrankungen

Die Osteoarthrose entsteht durch ein Mißverhältnis zwischen mechanischer Resistenz des Knorpels und seiner mechanischen Beanspruchung.

Das klinische Bild ist durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen charakterisiert, wobei die Beweglichkeit der Gelenke relativ lange erhalten sein kann. Die Serologie ist durch das Fehlen von Entzündungszeichen (außer bei aktivierter Arthrose) gekennzeichnet. Typische Röntgenbefunde sind Gelenkspaltver-



Abb. 1: Handröntgen einer Patientin mit chronischer Polyarthrit

schmälerung, subchondrale Sklerose, Randzacken, Osteophyten, subchondrale Zysten und Gelenkdeformität.

Studien zeigen, daß bei den rheumatisch degenerativen Erkrankungen die Gefahr, eine Osteoporose zu entwickeln, geringer ist als bei den entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Es wird in der Literatur sogar auf eine höhere Knochendichte bei degenerativen Erkrankungen hingewiesen.

► **PATHOGENESE**

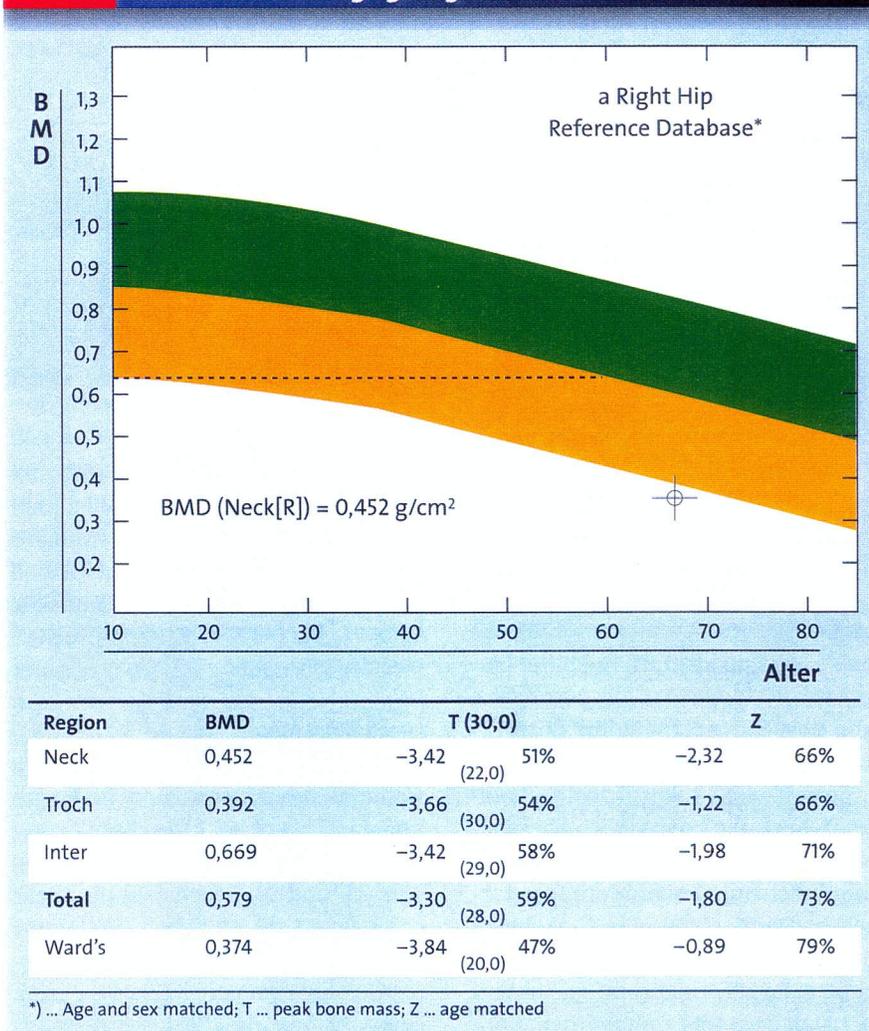
Die Osteoporose wird als eine systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und einer Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und einer Zunahme des Frakturrisikos definiert.

Während die gelenknahe Osteoporose bei der chronischen Polyarthritiden allen Rheumatologen als typisches Röntgensymptom und damit Diagnostikum geläufig ist, wird die systemische Osteoporose leider immer noch zu wenig beachtet. Sie kann im Verlauf vor allem der chronischen Polyarthritiden erheblich zu Morbidität und Verlust an Lebensqualität beitragen. Auch bei anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie der Psoriasisarthritis und dem Morbus Bechterew wird ein gehäuftes Auftreten von Osteoporose beobachtet.

Entzündungsaktivität der Erkrankung

Die Entzündung ist der zentrale Prozeß vieler rheumatischer Erkrankungen. Obwohl die Entzündung sich primär auf die Gelenke beschränkt, sollte der systemische Einfluß nicht übersehen werden (Abb. 2, 3). Die Krankheitsaktivität trägt somit auch wesentlich zur Osteoporoseentwicklung im Rahmen der rheumatischen Erkrankungen bei. Im Tierversuch wurde eine systemische Hemmung der Osteoblastentätigkeit bereits durch das Setzen einer unspezifischen lokalen Entzündung gezeigt¹. An dem Entzündungsgeschehen der rheumatischen Erkrankungen nehmen eine Reihe von Entzündungszellen und -mediatoren teil. Neueste Studien zei-

ABB. 2 DXA-Knochendichtemessung des Schenkelhalses bei der in Abbildung 1 gezeigten Patientin



gen die Pathogenese der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als ein Zusammenwirken vieler Einflußfaktoren (Abb. 4).

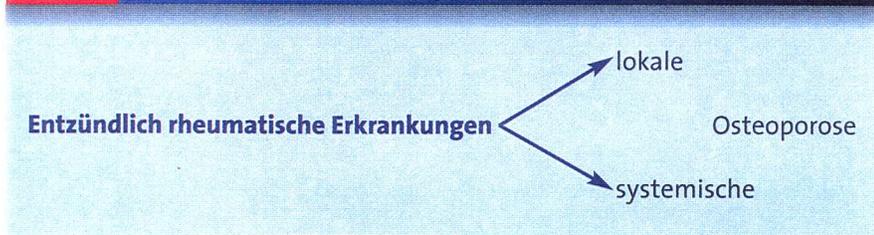
Cytokine (TNFa, L-1, IL-6, IL-11) beeinflussen den Knochenstoffwechsel (Abb. 5) auf unterschiedliche Weise. Einerseits wirken die Cytokine auf bereits differenzierte Osteoklasten, andererseits beeinflussen sie die Differenzierung der Osteoklasten aus deren Vorstufen. Unter den Cytokinen aktivieren das IL-1 und der TNFa die Osteoklasten am stärksten, wodurch es zu einem schnelleren Knochenabbau kommt. Obwohl IL-6 alleine die Knochenresorption nur schwach beeinflussen kann, potenziert es die Wirkung anderer Cytokine. IL-11 gehört zu den neu entdeckten Cytokinen, das vor allem auf die Osteoklastogenese wirkt.

Die Cytokine werden in der Synovia gebildet, kommen über den Blutweg in die Leber und induzieren dort die Produktion von **Akutphase-Proteinen**. Eine Studie zeigte, daß ein CRP >20 mg/dl zu einer deutlichen Knochendichteminderung bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden führt².

Glukokortikoide

Neben den erwünschten antiinflammatorischen Wirkungen der Glukokortikoide sind eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen bekannt. Der Zusammenhang zwischen einer langfristigen Behandlung mit Glukokortikoiden und der Osteoporose ist bald nach der Einführung des Medikamentes in den 1950ern bekannt geworden. Die glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist eine diffuse Knochen-erkrankung, die sowohl die trabe-

ABB. 3 Zusammenhang zwischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und der Osteoporose



kulären als auch die kortikalen Strukturen betrifft. Dies wird durch eine direkte Hemmung der Knochenformation verursacht; darüber hinaus kann es infolge einer Kalzium-Malabsorption zu einer vermehrten Parathormonsekretion kommen. Weitere in der Literatur diskutierte Mechanismen sind eine Steigerung der Knochenresorption, eine vermehrte renale Kalziumexkretion und die Induktion eines Hypogonadismus. Auch die glukokortikoid-induzierte Myopathie kann über die Inaktivität die Entwicklung einer Osteoporose fördern.

Sowohl die Glukokortikoid-Therapie als auch die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen selbst können eine Knochendichteminderung verursachen. Dennoch ist eine Glukokortikoidtherapie bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen nicht immer mit negativen Effekten auf den Knochen verbunden:

1. Die antiinflammatorische Wirkung der Glukokortikoide, bewirkt einerseits eine bessere Mobilität der Patienten, und andererseits hemmen sie die Produktion der Cytokine, die wesentlich am Knochenabbau beteiligt sind.
2. Studien weisen darauf hin, daß eine geringe Dosierung (<5 mg Prednisolonäquivalent/Tag) der Glukokortikoide keinen Einfluß auf die Entwicklung einer Osteoporose hat; man vermutet im Gegenteil durch die antiinflammatorische Wirkung einen positiven Einfluß auf den Knochenstoffwechsel.

Die Glukokortikoid-Dosis, bei der das Risiko einer Osteoporose-Entwicklung besteht, liegt bei $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag; wobei es im ersten Jahr der Glukokortikoidtherapie zu einem besonders starken Knochendichteverlust³ kommt.

Basistherapie

Methotrexat wird häufig in der Basistherapie der chronischen Polyarthritis eingesetzt. In mehreren Studien wurde ein negativer Einfluß von Methotrexat auf den Knochen beschrieben. Cyclosporin A hat ebenfalls ungünstige Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel; unter anderem wurde bei Ratten die Entwicklung einer „High-turnover Osteoporose“ beschrieben.

„Peak Bone Mass“

Die Knochenmasse bildet sich während des Kindes- und Jugendalters und im jungen Erwachsenenalter kontinuierlich aus, um dann zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr die „Peak bone mass“ zu erreichen. Patienten, die schon in jungen Jahren an rheumatischen Erkrankungen leiden, erreichen oft nie die Peak bone mass; somit sind sie stärker Osteoporosegefährdet als Gesunde.

Vitamin D und Kalzium

Kalzium- und Vitamin D-Mangel zählen zu gesicherten allgemeinen Osteoporose-Risikofaktoren und kön-

nen auch bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zum Knochenverlust beitragen.

Immobilität

Die Osteoporosegefahr nach längerer Immobilität ist sehr gut bekannt. Wenn die Patienten aufgrund ihres Entzündungsprozesses in ihren Bewegungen sehr stark eingeschränkt sind, ist die Gefahr, eine Knochendichteminderung zu erleiden, sehr hoch.

Sexualhormone

Östrogene und Testosteron sind für den Knochenstoffwechsel von großer Bedeutung. Ein früher Eintritt in die Menopause, die Postmenopause und die Amenorrhoe erhöhen daher das Risiko an Osteoporose zu erkranken. Auch bei Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln besteht ein oft deutliches Osteoporoserisiko.

►DIAGNOSE

Die Anamnese, die physikalische Untersuchung, Laboruntersuchungen, die Densitometrie und das Röntgen stellen die Grundlage für die Diagnose der Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen dar.

Bei der Anamnese sollte insbesondere auf Osteoporose-Risikofaktoren wie die Dauer der Postmenopause, Begleiterkrankungen und die Medikation geachtet werden.

Die *Osteodensitometrie* stellt derzeit die beste Screeningmethode, um das Osteoporose- bzw. Frakturrisiko von Patienten mit rheumatischen Er-

ABB. 4 Pathogenese der Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

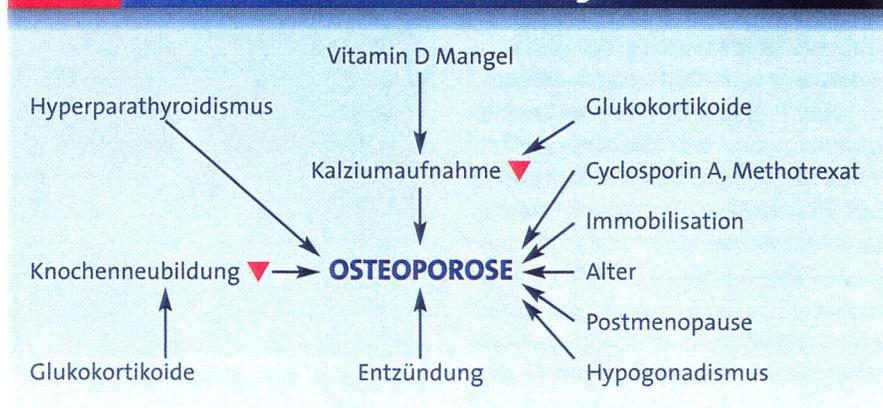
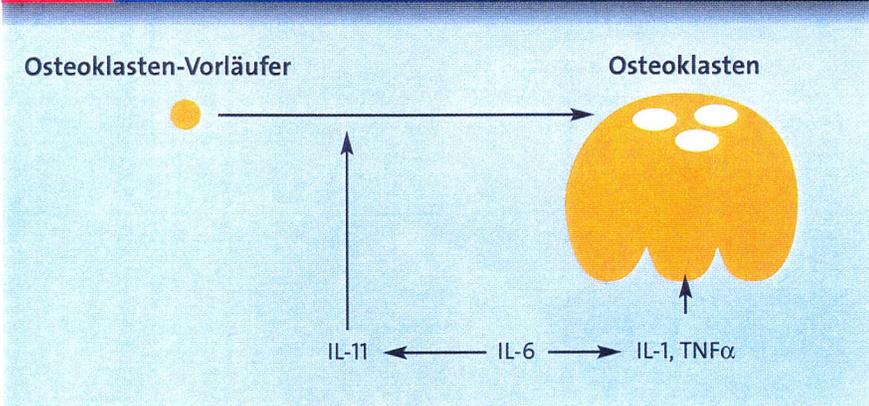


ABB. 5 Einfluß von Cytokinen auf die Osteoklasten



krankungen abzuschätzen, dar. In diesem Zusammenhang sei jedoch erwähnt, daß beim Vorliegen von degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule die mittels DXA in diesem Bereich gemessene Knochendichte falsch hoch sein kann. Eine Osteoporose kann durch eine Knochendichtemessung allein nicht diagnostiziert werden. Zeigt die Densitometrie pathologische Veränderungen, so ist daher dieser Befund durch die klinische Untersuchung, Blutuntersuchungen und durch das Röntgen weiter abzuklären (Abb. 6).

► PRÄVENTION UND THERAPIE

Die Prävention und Therapie der Osteoporose speziell bei rheumatischen Erkrankungen ist bis heute wenig untersucht. Bei manchen klinischen Entscheidungen muß daher der praktizierende Arzt die Grundsätze der Behandlung der primären Osteoporose sinngemäß auch bei rheumatischen Erkrankungen anwenden.

In der Literatur liegen relativ viele Studien über die glukokortikoid-induzierte Osteoporose vor; in diese Untersuchungen wurden neben Patienten die Glukokortikoide auf Grund von anderen Indikationen erhielten, meist auch viele Patienten mit rheumatischen Erkrankungen eingeschlossen. In der Folge sollen einige wesentliche Studien zur glukokortikoid-induzierten Osteoporose diskutiert werden.

Kalzium und Vitamin D

Generell wird (sofern keine Hyperkalziurie vorliegt!) sowohl zur Prophylaxe

als auch zur Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose die Supplementation von Kalzium und Vitamin D₃ empfohlen. Adachi und Mitarbeiter berichteten allerdings, daß durch die Gabe von 1000 mg/Tag Kalzium und 50 000 Einheiten/Woche Vitamin D der glukokortikoid-induzierten Osteoporose nicht wirksam vorgebeugt werden konnte⁴. Für die klinische Praxis bedeutet dies, daß zumindest bei einem Teil der Patienten zusätzliche prophylaktische Maßnahmen notwendig sind.

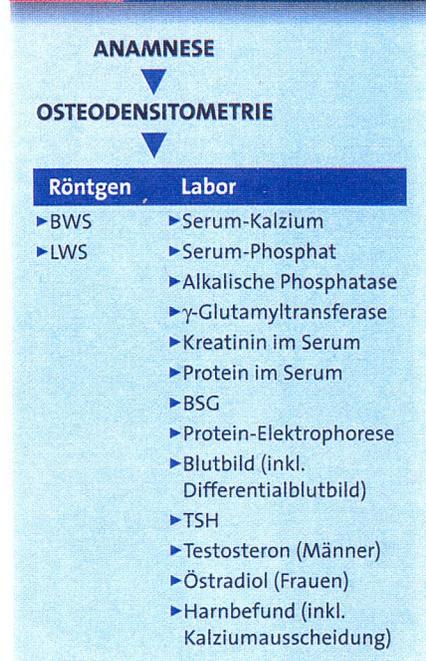
Thiazide

Durch die Gabe von Thiaziddiuretika und durch diätetische Natriumrestriktion kann die Harnkalziumausscheidung vermindert werden; viele Autoren empfehlen daher die Verabreichung von Thiaziden bei glukokortikoid-behandelten Patienten, bei denen gleichzeitig eine Hyperkalziurie vorliegt.

Vitamin D-Metabolite

1993 berichteten Sambrook⁵ und Mitarbeiter über die Rolle von Kalzium, dem aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol (1,25-Dihydroxycholekalziferol) und Calcitonin in der Prävention der glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Die Autoren fanden, daß durch Calcitriol und Kalzium (± Calcitonin) dem glukokortikoid-induzierten Knochendichteverlust an der Lendenwirbelsäule vorgebeugt werden konnte; allerdings waren unerwünschte Wirkungen dieser Therapie (Hyperkalziurie, Hyperkalzämie) relativ häufig.

ABB. 6 Diagnose



Vorschlag zur Osteoporose-Diagnostik bei asymptomatischen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Die angegebenen Laboruntersuchungen stellen ein Basisprogramm dar, das gegebenenfalls zu erweitern ist.

Bisphosphonate

In mehreren Arbeiten wurde die Möglichkeit einer Prävention der glukokortikoid-induzierten Osteoporose durch die zyklische Verabreichung von Etidronat untersucht. Es konnte unter zyklischem Etidronat eine signifikante Knochendichtezunahme im Lendenwirbelbereich nachgewiesen werden, während die Knochendichtezunahme am Schenkelhals statistisch nicht signifikant war.

1997 berichteten Gonnelli et al, daß bei Patienten mit Sarkoidose, die eine Glukokortikoid-Therapie benötigten, eine Osteoporoseprophylaxe mit Alendronat effizient war⁶. Saag⁷ und Mitarbeiter untersuchten an 477 mit Glukokortikoiden behandelten Patienten die Wirkung von Alendronat auf Knochendichte, biochemische Knochenstoffwechselfparameter und die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen. Die Autoren konnten eine signifikante Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses unter Alendronat

nachweisen, während bei den mit Placebo behandelten Patienten die Knochendichte abnahm. Die Untersuchung der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels zeigte eine Verminderung des Knochenumsatzes unter der Bisphosphonattherapie. Die Inzidenz an neuen Wirbelkörperfrakturen war unter Alendronat niedriger als unter Placebo.

Hormon-Ersatztherapie (HRT)

Verschiedene Studien^{8,9} untersuchten den Effekt einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen unter Glukokortikoidtherapie. Diese Studie zeigte einen positiven Effekt der Hormonersatztherapie auf die Knochendichte bei den untersuchten Patientinnen.

Über die Anwendung von **Fluoriden**, **Anabolika** und **Calcitonin** bei glukokortikoid-induzierter Osteoporose liegen in der Literatur nur wenige Daten vor.

Praktisches Vorgehen

In der Literatur finden sich verschiedene Empfehlungen zur Prophylaxe der glukokortikoid-induzierten Osteoporose; in der Folge möchten wir einige Vorschläge der „UK Consensus Group on management of glucocorticoid induced osteoporosis“¹⁰ die unserer Meinung nach gut in die Praxis umgesetzt werden können, wiedergeben:

Grundsätzlich sollten bei allen Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, folgende **Allgemeinmaßnahmen**, zur Osteoporoseprävention getroffen werden: gesunde Lebensweise (Bewegung bzw. Mobilisierung, Rauchverbot, Vermeiden von übermäßigem Alkoholkonsum, Sturzprophylaxe), Kalzium- und Vitamin D-reiche Ernährung (Hartkäse, Magermilch bzw. gegebenenfalls Kalzium- und/oder Vitamin D₃-Supplementation); bei allen postmenopausalen Frauen sollte eine Hormonersatztherapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, bei denen eine Glukokortikoidtherapie in einer Dosis von ≥ 7.5 mg Prednisolonäquivalent/Tag über mindestens sechs Monate abgesehen ist, sollte eine Knochendichte-

messung (möglichst mittels DXA) durchgeführt werden. Wenn

- ▶ die Knochendichte unterhalb eines T-Scores von -1.5 SD liegt oder
- ▶ in Verlaufsuntersuchungen ein rascher Knochendichteverlust festgestellt wird oder
- ▶ bereits osteoporotische Frakturen vorliegen oder
- ▶ die Glukokortikoiddosis ≥ 15 mg/Tag beträgt,

sollte eine weitere Abklärung und eine knochenspezifische Therapie durchgeführt werden. Die Wahl der knochenspezifischen Therapie richtet sich unter anderem nach dem Sexualhormonstatus. Wenn ein Hypogonadismus vorliegt (postmenopausalen Frauen, Östrogen-defiziente prämenopausale Frauen, Testosteron-defiziente Männer) wird eine entsprechende Substitution empfohlen. Bei eugonadalen Patienten (oder Patienten, bei denen eine Hormonersatztherapie nicht möglich ist) sollte ein Bisphosphonat gegeben werden, alternativ könnte bei jungen Patienten der Einsatz von Calcitriol in Betracht gezogen werden. ■

DANKSAGUNG

Die Autoren bedanken sich bei Herrn OA Dr. Stephan Grampp (Klinische Abteilung für Osteologie, Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Wien) für die Überlassung der Abb. 1 und 2.

LITERATUR

1 T Schilling, M Müller, et al. Influence of inflammation mediated osteopenia in the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. *Calcif Tissue Int* 1998;63:160-166.
 2 P Emery, R Luqmani. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 3:3-8.
 3 BP Lukert, LG Raisz. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
 4 JD Adachi, WG Bensen, F Bianchi, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
 5 P Sambrook, J Birmingham, P Kelly, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-1752.
 6 S Gonelli, P Rottoli, C Cepollaro, C Pondrelli, V Cappiello, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-385.
 7 KG Saag, R Emkey, TJ Schnitzer, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292-299.
 8 BP Lukert, BE Johnson, RG Robinson. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-1069.
 9 GM Hall, M Daniels, DV Doyle, TD Spector. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-1505.
 10 R, Eastell, DM Reid, J Compston, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:271-292.



FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Osteoporose wird als eine systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und einer Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und einer Zunahme des Frakturrisikos definiert. Während die gelenknahe Osteoporose bei der chronischen Polyarthritis allen Rheumatologen als typisches Röntgensymptom und damit Diagnostikum geläufig ist, wird die systemische Osteoporose leider immer noch zu wenig beachtet. Sie kann im Verlauf vor allem der chronischen Polyarthritis erheblich zu Morbidität und Verlust an Lebensqualität beitragen. Auch bei anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen, wie der Psoriasisarthritis und dem Morbus Bechterew wird ein gehäuftes Auftreten von Osteoporose beobachtet.

Studien zeigen, daß bei den entzündlich rheumatischen Erkrankungen die Gefahr, eine Osteoporose zu entwickeln, größer ist als bei den rheumatisch degenerativen Erkrankungen. Entzündliche rheumatische Erkrankungen verursachen sowohl eine lokale als auch eine generalisierte Osteoporose.

Pathogenetische Ursachen für die systemische Osteoporose sind einerseits die entzündliche Erkrankung selbst, andererseits der häufige Glukokortikoideinsatz im Rahmen der rheumatischen Erkrankung.

Die Anamnese, die physikalische Untersuchung, Laboruntersuchungen, die Densitometrie und das Röntgen stellen die Grundlage für die Diagnose der Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen dar.

Die Prävention und Therapie der Osteoporose speziell bei rheumatischen Erkrankungen ist bis heute wenig untersucht. Bei manchen klinischen Entscheidungen muß daher der praktizierende Arzt die Grundsätze der Behandlung der primären Osteoporose sinngemäß auch bei rheumatischen Erkrankungen anwenden.