

Z Rheumatol
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-01145-6>
 Angenommen: 1. Dezember 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion

Christoph Fiehn, Baden-Baden
 Wolfgang Rütter, Reinbek



Medikamenteninduzierte Osteopathien in der Rheumatologie

Christoph Fiehn · Jutta Bauhammer

Rheumatologie Baden-Baden, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie am Medical Center Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

In diesem Beitrag

- Glukokortikoide
- Bisphosphonate, Denosumab und Romo-sozumab
- Methotrexat und Leflunomid
- Diskussion

Zusammenfassung

Osteopathien in der Rheumatologie können primär, als Folge einer entzündlich rheumatischen Grunderkrankung oder aber auch medikamenteninduziert entstehen. Die gravierendsten klinischen Manifestationen dabei sind Insuffizienzfrakturen und Osteonekrosen. Das Risiko der Fraktur durch Glukokortikoide ist am höchsten und abhängig von Tagesdosis, der kumulativen Glukokortikoiddosis und der Einnahmedauer. Eine Inzidenzrate von knapp 13 % nach einer Einnahmedauer der Glukokortikoide von > 1 Jahr wurde beschrieben. Osteonekrosen unter Glukokortikoiden sind dagegen seltener und nicht mit der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose assoziiert. Auch Bisphosphonate, Denosumab und Romosumab, als antiresorptive Substanzen wirksame und wertvolle Substanzen gegen Osteoporose, können selber sowohl atypische Frakturen insbesondere des Femurs wie auch Osteonekrosen des Kieferknochens auslösen. Nach den aktuellen Leitlinien ist der Nutzen einer Bisphosphonat-Therapie daher nur für 3 bis 5 Jahre und der einer Therapie mit Denosumab für 3 Jahre belegt. Für die Osteonekrosen des Kiefers existieren klare Empfehlungen zur Prophylaxe. Schließlich wirken auch die DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) Methotrexat und Leflunomid auf den Metabolismus des Knochens. Für Methotrexat ist eine seltene, aber sehr charakteristische Osteopathie beschrieben, die v. a. bei Langzeittherapie auftritt. Die typischen Manifestationen sind Insuffizienzfrakturen v. a. der distalen Tibia, die bei kontinuierlicher Methotrexat-Gabe über viele Jahre persistieren. Die Therapie ist das Absetzen von Methotrexat, was in den meisten Fällen nach 3 bis 4 Monaten eine Frakturheilung bewirkt. Leflunomid wurde mit Fällen von anhaltenden Pseudarthrosen in Verbindung gebracht, die erst nach Auswaschen des aktiven Metaboliten verschwanden.

Schlüsselwörter

Glukokortikoide · Bisphosphonate · Denosumab · Methotrexat · Insuffizienzfrakturen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Der Knochen ist bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen in vielerlei Hinsicht mitbetroffen. Dabei sind Frakturen die klinische Manifestation, welche die stärkste klinische Beeinträchtigung für den Patienten bewirkt. Anders als die Ermüdungsfraktur durch hohe Belastung bei Gesunden ist die Stressfraktur bei rheumatologischen Patienten eine Insuffizienzfraktur. Diese wird durch ein Missverhältnis von Belastung und Stabilität des in seiner Architektur beeinträchtigten

Knochens bewirkt. In einer allgemeinen Patientenpopulation sind von Insuffizienzfrakturen v. a. Becken (30,7 %), Sakrum (29,6 %), Tibia (16,5 %) und Oberschenkelhals (9,9 %) betroffen [1]. Bei Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen sind die Metatarsalknochen am häufigsten frakturiert (48,1 %), gefolgt von Fibula (25,0 %), Tibia (11,5 %) und Kalkaneus (6 %) [2]. Stressfrakturen in der Rheumatologie können ein differenzialdiagnostisches Problem darstellen [3, 4], u. a. da die



Abb. 1 ▲ Patient (76 Jahre, weiblich) mit rheumatoider Arthritis und multiplen Insuffizienzfrakturen durch eine MTX(Methotrexat)-Osteopathie. *Links oben:* Insuffizienzfraktur der Tibia im Magnetresonanztomogramm. *Links unten:* fehlender Nachweis einer OSG(oberes Sprunggelenk)-Arthritis im Sonogramm. Nach 8 Jahren MTX 15 mg p.o./Woche erstmals Auftreten einer Insuffizienzfraktur der distalen Tibia. Weitere 12 Jahre kontinuierliche MTX-Therapie mit Entstehen weiterer Insuffizienzfrakturen distale Tibia beidseitig, Talus, Kalkaneus und Ulnadiaphysen. Missinterpretation der gelenknahen Frühspeicherung als aktive Arthritis und erfolglose Therapie mit Prednisolon. Nach Absetzen von Methotrexat innerhalb 3,5 Monaten komplette Heilung aller Frakturen. Erfolgreiche Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit Etanercept

Schmerzen zunächst für eine Aktivierung einer Arthritis gehalten werden können. Konventionelles Röntgen ist nicht geeignet, eine Stressfraktur zu diagnostizieren, während Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) gleichermaßen zum Frakturachweis geeignet sind. Auch die Mehrphasenskelettszintigraphie zeigt bei Stressfrakturen eine intensive Frühspeicherung, was aber bei gelenknahen Frakturen dann von einer aktiven Arthritis abgegrenzt werden muss (■ **Abb. 1**). Neben den me-

tabolischen Folgen der Inflammation, Inaktivität und u.U. Fehlstellungen sind Medikamentenwirkungen eine wichtige weitere Ursache von Stressfrakturen bei rheumatologischen Patienten. Dies soll hier zusammengefasst werden.

Glukokortikoide

Neben der potenten antientzündlichen und immunsuppressiven Wirkung von Glukokortikoiden (GC) sind nachteilige Effekte auf den Knochen seit mehr als

80 Jahren bekannt. Systemische GC sind die häufigste Ursache einer sekundären Osteoporose. Über 30% der mit Langzeit-GC behandelten Patienten erleben eine osteoporotische Fraktur [5]. Charakteristisch sind Wirbelkörperfrakturen. Aber auch das Risiko für andere Frakturen wie Schenkelhals- oder Unterarmfrakturen ist erhöht. Nicht alle Wirbelkörperfrakturen werden klinisch manifest [6].

» Über 30% der mit Langzeit-GC behandelten Patienten erleben eine osteoporotische Fraktur

Das Frakturrisiko steigt direkt nach dem Beginn einer GC-Therapie und dann mit der Tagesdosis Prednisolonäquivalent und der kumulativen GC-Dosis [7]. Sowohl die Minderung der Knochendichte als auch der Anstieg des Frakturrisikos sind hierbei schon innerhalb der ersten 3 Monate einer GC-Gabe nachweisbar [7, 8]. Die jährliche Inzidenz liegt direkt nach Beginn der GC-Therapie bei 5,1% für Wirbelkörper- und 2,5% für nichtvertebrale Frakturen und ab einer Einnahmedauer der GC von >6 Monaten bei 3,2% bzw. 3,0% [9]. Auch in niedrigen Dosierungen oberhalb 2,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag sind das Osteoporose- und Frakturrisiko erhöht [10].

Nach Absetzen der GC sinkt das Frakturrisiko wieder ab. Ob es sich hierbei vollständig dem Niveau von Patienten mit gleichartigen Risikofaktoren ohne GC-Exposition nähert oder leicht erhöht bleibt, ist vonseiten der Datenlage kontrovers.

Frakturen treten bei der GC-induzierten Osteoporose bei höheren Knochendichtemesswerten auf als bei anderen Osteoporoseformen. Neben einer Dickenabnahme der Kortikalis kommt es zu einer betonten Rarefizierung der Trabeculae [11]. Angenommen wird insofern eine Kombination aus verringerter Knochendichte und veränderter Knochenarchitektur mit verminderter Knochenqualität. Trabekulärer Knochen ist von der GC-Wirkung stärker betroffen als kortikaler Knochen, was die Prädispositionsstellen der Frakturen (Lendenwirbelkörper, proximaler Femur) erklärt.

Pathophysiologisch finden sich sowohl eine verminderte Knochenneubildung als auch eine betont zu Beginn der GC-Therapie verstärkte Knochenresorption. In Maus-

Modellen und in vitro wurden unter GC eine verschobene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zugunsten von Adipozyten statt Osteoblasten und eine gehemmte Reifung und Funktion der Osteoblasten gezeigt. In einigen Arbeiten wurde eine erhöhte Apoptose der Osteozyten und Osteoblasten beobachtet. Parallel stimulieren GC über eine verstärkte Bildung von M-CSF (Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor) und RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa ligand) die Bildung und Aktivität von Osteoklasten. Zudem wurden eine verminderte Durchblutung und Angiogenese des Knochens beschrieben [5].

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose wertet systemische GC > 2,5 mg/Tag über > 3 Monate als eigenständigen Risikofaktor. Bei einer Prednisolon-Dosierung $\geq 7,5$ mg/Tag für eine erwartete Zeitdauer > 3 Monate wird eine spezifische Osteoporosetherapie aufgrund des erhöhten Frakturrisikos bereits ab einem T-Score $\leq -1,5$ bzw. unabhängig davon bei Bestehen niedrig-traumatischer Wirbelkörperfrakturen oder multiplen peripheren Frakturen empfohlen (<https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie>). Von Beginn der GC-Einnahme an soll eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D₃ und Kalzium erfolgen.

Zur spezifischen Osteoporosetherapie stehen antiresorptive Wirkstoffe und das anabol wirkende Teriparatid zur Verfügung. Teriparatid führt im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten zu einer stärkeren Risikoreduktion für Wirbelkörperfrakturen (nicht für periphere Frakturen) sowie einer stärkeren Verbesserung von Knochendichte und Mikroarchitektur [12]. Im ergänzenden Beschluss vom 16.02.2019 empfiehlt die Kommission der Osteoporose-Leitlinie daher den bevorzugten Einsatz von Teriparatid unter einer GC-Therapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent/Tag für > 3 Monate. Auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh) hat kürzlich Empfehlungen zum Management der GC-induzierten Osteoporose veröffentlicht [13].

Unabhängig von der Osteoporose kommen GC-induzierte Osteonekrosen bei 9–40% der Patienten unter Langzeit-GC vor [5, 14]. Das Risiko steigt eben-

falls mit der Höhe der Tagesdosis und der kumulativen GC-Dosis und ist höher unter lang wirksamen GC-Präparaten im Vergleich zu Prednisolon. Eine Osteonekrose kann aber auch schon bei einer kurzzeitigen hoch dosierten systemischen GC-Therapie oder seltener nach einer intraartikulären GC-Gabe auftreten [14].

» Zur spezifischen Osteoporosetherapie stehen antiresorptive Wirkstoffe und Teriparatid zur Verfügung

In einer Analyse schwedischer Versicherungsdaten lag die Inzidenz einer Osteonekrose in der erwachsenen Normalbevölkerung im Jahr 2005 bei 4,7/10.000 Personenjahre. Diese stieg unter bestehender oder in den vorausgehenden 6 Monaten erfolgter systemischer GC-Therapie auf 13,7/10.000 Personenjahre an, was einer adjustierten Odds Ratio (OR) von 2,6 entsprach [15]. Ähnliche Ergebnisse resultierten aus einer Analyse britischer Daten mit einer Inzidenz in der Normalbevölkerung von 3/100.000 und einer Risikosteigerung bei bestehender GC-Therapie um eine adjustierte OR von 3,4 [16].

Am häufigsten ist der Femurkopf betroffen (in der genannten schwedischen bzw. britischen Analyse in 42 bzw. 76% der Fälle) und weniger häufig das Kniegelenk (16 bzw. 2,5%), Schultergelenk (4,5 bzw. 2,3%), Sprunggelenk (7,4 bzw. 1,7%), Handgelenk (1,6 bzw. 4,5%) oder kleinere Gelenke [15, 16]. Die spezielle anatomische Gefäßversorgung des Femurkopfes wird als prädisponierend angesehen. Akute anhaltende Schmerzen und ggf. verminderte Beweglichkeit des Gelenks sollten an diese Komplikation denken lassen und zu einer raschen MRT-Diagnostik führen. Die konventionelle Röntgenaufnahme und die CT sind nicht ausreichend sensitiv zur Detektion einer frühen Osteonekrose.

Patientenindividuell können zusätzliche Risikofaktoren für eine Osteonekrose vorliegen wie ein Diabetes mellitus, Alkoholabusus, hämatologische Begleiterkrankungen u.a. Für bestimmte rheumatologische Grunderkrankungen wie den systemischen Lupus erythematoses und das Antiphospholipidsyndrom ist ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Osteonekrosen beschrieben, wobei die Abgrenzung zum

Effekt einer zeitgleich bestehenden GC-Therapie schwierig ist [14].

Pathophysiologisch wird eine Kombination aus GC-induzierten Schäden angenommen, u.a. eine Apoptose der Osteozyten, vermehrte Adipozyto- und verminderte Osteoblastogenese, reduzierte Vas-kularisierung und Angiogenese des Knochens, Endothelschäden mit Bildung von Mikrothromben und intravasale Thrombose [14]. Es kommt zu einem lokalen Knocheninfarkt, der je nach Größe nicht durch Reparaturvorgänge kompensiert werden kann und kollabiert.

Bisphosphonate, Denosumab und Romosozumab

Bisphosphonate sind seit ihrer Einführung in die klinische Medizin in den 1990er-Jahren eine der wichtigsten Substanzklassen zur Behandlung der Osteoporose und werden auch in der Onkologie eingesetzt. Sie wirken über die Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Resorption und des Knochen-Remodelling und reduzieren das Risiko von osteoporotischen Frakturen um 40–70% [17]. Allerdings können Bisphosphonate auch schwere unerwünschte Wirkungen auf den Knochen haben. Dies sind das Auftreten von atypischen Frakturen, insbesondere des Femurs, wie auch Osteonekrosen des Kiefers.

Denosumab ist ein Anti-RANKL-Antikörper, der deutlich antiresorptiv auf den Knochen wirkt. Denosumab ist zur Behandlung der weiblichen und männlichen Osteoporose sowie in onkologischen Indikationen zugelassen. Bei der Behandlung mit Denosumab wurden sowohl atypische Frakturen wie auch Kiefernekrosen beschrieben [18].

Romosozumab bindet Sclerostin und verstärkt dadurch Osteogenese und reduziert in einem geringeren Maße die Knochenresorption [19]. Dies resultiert in einer Zunahme der Knochenmasse und des trabekulären Knochens. Romosozumab ist seit März 2020 für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko in Deutschland zugelassen. Auch bei dieser Substanz waren sowohl Kiefernekrosen wie auch atypische Femurfrakturen im klinischen Studienprogramm aufgefallen [19].

Zu den Bisphosphonat-induzierten atypischen Femurfrakturen, die überwiegend in der subtrochantären Region wie auch entlang der Femurdiaphyse auftreten, ist aktuell eine große Datenbankanalyse erschienen, die 277 atypische Femurfrakturen unter Bisphosphonaten ausgewertet hat [20]. Das Risiko für eine solche Komplikation steigt v. a. mit der Dauer der Gabe der Bisphosphonate. So ist das relative Risiko zwischen 3 und 5 Jahren Therapiedauer 8,9-fach im Verhältnis zu unter 3 Monaten Therapie. Nach mehr als 8 Jahren Therapiedauer ist das relative Risiko sogar auf das 43,5-Fache erhöht. Weitere Risikofaktoren sind asiatische Ethnie, Größe, Gewicht und Glukokortikoidtherapie. Nach Absetzen der Therapie mit Bisphosphonaten fällt das Risiko für atypische Femurfrakturen rasch ab, um 48% nach 3 bis 5 Monaten und 74–79% in den nachfolgenden Jahren.

Wichtig ist zu wissen, dass der protektive Effekt der Bisphosphonate auf osteoporotische Frakturen das Risiko für atypische Frakturen deutlich überwiegt. In der Auswertung von Black et al. [20] wurden in den ersten 5 Jahren bei Weißen 8 Fälle von atypischen Femurfrakturen beobachtet. Es wurde aber statistisch kalkuliert, dass in der gleichen Zeit durch die Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteoporose 286 Hüft- und 859 Gesamtrfrakturen verhindert wurden. Bei Asiaten stehen bei den gleichen Zahlen 38 beobachtete atypische Femurfrakturen vermutlich verhüteten 174 Hüft- und 524 Gesamtrfrakturen entgegen [20].

» Der protektive Effekt der Bisphosphonate überwiegt das Risiko für atypische Frakturen

Die medikamenteninduzierten Kiefernekrosen (neben den Antiresorptiva Bisphosphonate und Denosumab und dem Anti-Sclerostin-Antikörper Romosozumab [19] sind sie auch bei dem VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Inhibitor Bevacizumab [21] beschrieben) sind eine weitere Komplikation der Therapie, die mit einer physiologisch ca. 10-fach höheren Umbaurate des Kieferknochens im Vergleich mit anderen Extremitätenknochen zusammenhängt [21]. Definitionsgemäß können

sie diagnostiziert werden, wenn bei dem Patienten

- eine Antiresorptiva- oder antiangiogenetische Therapie erfolgt ist,
- eine freiliegende oder sondierbare Knochenstelle (des Kiefers) über 8 Wochen durch einen Mediziner oder Zahnmediziner beobachtet wurde und
- im Kieferbereich keine Bestrahlung oder Metastase vorliegt [21, 22].

Die Wahrscheinlichkeit, eine Kiefernekrose zu bekommen, hängt von dem Risikoprofil ab. Das höchste Risiko haben Patienten mit onkologischen Erkrankungen und hoch dosierten bzw. hochfrequenten Gaben von Antiresorptiva mit 1–21% Auftreten von Kiefernekrosen. Die Standardtherapie der postmenopausalen Osteoporose wird dem niedrigen Risiko zugeordnet, bei diesen wird eine Nekrose bei 0–0,5% gesehen. Die Gabe von immunmodulierenden Medikamenten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erhöht das Risiko auf ca. 1% [22]. Die aktuelle Leitlinie zur medikamenteninduzierten Kiefernekrose empfiehlt vor Aufnahme einer Antiresorptivatherapie eine zahnärztliche Untersuchung zur Verbesserung der Mundhygiene, Ermittlung des Sanierungsbedarfes und insbesondere chirurgisch notwendiger Maßnahmen. Außerdem sollten der Patient und der Zahnarzt über die bevorstehende Antiresorptivatherapie informiert werden. Unter laufender Antiresorptivatherapie soll der Patient zu regelmäßigen zahnärztlichen Kontrollen 2-mal jährlich und Verbesserung der Mundhygiene motiviert werden [23].

In der aktuellen DVO (Dachverband Osteologie e. V.)-Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der Osteoporose (<https://dvo-osteologie.org/uploads/Leitlinie>) wird die Empfehlung ausgesprochen, dass die spezifische Osteoporosetherapie nach 3 bis 5 Jahren Therapiedauer hinsichtlich Nutzen und Risiko evaluiert werden soll. Außerdem wird das Statement gemacht, dass der Nutzen einer Bisphosphonat-Therapie für 3 bis 5 Jahre und der einer Therapie mit Denosumab für 3 Jahre belegt sei. Dies trägt den oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen der antiresorptiven Therapie nach einer längeren Therapie Rechnung.

Methotrexat und Leflunomid

Für die konventionellen synthetischen (cs)DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) Methotrexat (MTX) wie auch Leflunomid (LEF) haben In-vitro-Untersuchungen inhibitorische Wirkungen auf Knochenzellen nachgewiesen. So wurde gut gezeigt, dass MTX die Osteoklastenfunktion über einen RANK (receptor activator of nuclear factor kappa)-abhängigen Mechanismus hemmen kann [24]. Aber auch ein hemmender Effekt auf Osteoblasten wurde beschrieben [25], wenn auch dieser in anderen Untersuchungen nicht gefunden wurde [26]. Für LEF wurde mehrmals eine hemmende Wirkung auf Osteoklasten nachgewiesen [27, 28].

Es scheint so, dass diese in vitro messbaren Wirkungen auf die Knochenzellen nur sehr selten zu klinisch manifesten Wirkungen auf den Knochen führen. Für MTX wurde aber schon sehr lange eine in der klinischen Ausprägung sehr spezifische Osteopathie beschrieben [29–34]. Diese äußert sich durch Insuffizienzfrakturen v. a. der distalen oder proximalen Tibia, aber auch anderer Knochen. Sie tritt erst nach langjähriger, oft jahrzehntelanger Therapie mit MTX in rheumatologischer Dosis auf, und die Frakturen persistieren bei kontinuierlicher MTX-Gabe. Die Häufigkeit lässt sich nicht bestimmen, aufgrund der nur sporadischen Berichte in geringer Fallzahl und der generellen Häufigkeit der Therapie mit MTX ist aber davon auszugehen, dass es sich um sehr seltene Komplikationen handelt. Die Mehrzahl der Patienten hat in der Knochendichtemessung eine Osteopenie oder Osteoporose, eine besondere Assoziation zur Glukokortikoidtherapie ist nicht zu finden.

In **Tab. 1** sind 7 von uns beobachtete und ausgewertete Fälle von MTX-Osteopathie zusammengefasst [30]. Das Absetzen von Methotrexat ist die entscheidende Therapie der MTX-Osteopathie und wurde in allen beschriebenen Fallserien angewendet. In den von uns beobachteten Fällen kam es nach Absetzen von MTX bei 6 der 7 Patienten nach 2,5 bis 4 Monaten zum kompletten Verschwinden der Fraktursymptome und zur Schmerzfreiheit [30].

In einer Fallsammlung wurde zusätzlich das antiresorptive Medikament Deno-

Tab. 1 Charakterisierung von 7 Fällen von MTX(Methotrexat)-Osteopathie [30]	
Diagnosen	6-mal RA, 1-mal RZA
Dauer der MTX-Therapie	Median 11 Jahre (3–20)
Dosis der MTX-Therapie	Median 15 mg/Woche (7,5–22,5)
Frakturlokalisationen	6-mal distale Tibia (5-mal symmetrisch), 1-mal Tibiaplateau, je 2-mal Kalkaneus, der Talus und das Os cuboideum, 1-mal Ulnadiaphyse
Frakturdauer	Median 3 Jahre (2,5–12)
Glukokortikoide	2 von 7 (abgesetzt nach Frakturdiagnose)
Knochendichtemessung (DXA)	T-Score im Median –1,3 am OSH (–0,8 bis –3,5) und –2,0 an der LWS (–1,6 bis –3,2)
Erfolgreiche vorangegangene Therapien mit Bisphosphonaten	5 von 7
Wirkung des Absetzens von MTX	Verschwinden der Fraktursymptome bei 6 von 7 Patienten nach im Median 3,5 Monaten (2,5–4), Frakturheilung
RA rheumatoide Arthritis, RZA Riesenzellarteriitis, OSH Oberschenkelhals, LWS Lendenwirbelsäule	

Tab. 2 Charakterisierung von 3 Fällen von Pseudarthrosenbildung unter Leflunomid (LEF) [35]	
Diagnosen	3-mal RA
Dosis der LEF-Therapie	20 mg/Tag
Lokalisationen der Pseudarthrosen	1-mal nach Osteotomie des Os metatarsale V, 1-mal nach Osteotomie einer spontanen Femurfraktur, 1-mal nach Insuffizienzfrakturen des Kalkaneus beidseits, Os metatarsale I und distale Tibia
Persistenz der Frakturen	1, 2 und 4 Jahre
Wirkung des Absetzens von LEF	2-mal vollständige und 1-mal teilweise knöcherne Konsolidierung nach 9 bis 12 Monaten

sumab plus Teriparatid gegeben und nur teilweise MTX abgesetzt [29]. Da die Frakturheilungsrate in dieser Publikation eher geringer war und auch die nachgewiesene Wirkung von MTX auf die Osteoklasten eine solche Therapie auch vom Pathomechanismus nicht sinnvoll erscheinen lässt, raten die Autoren davon ab.

Zu LEF existieren keine Daten zu atypischen Frakturen oder sonstigen typischen Knochenwirkungen. Allerdings konnten wir in einer kleinen Fallserie Frakturheilungsstörungen mit der Bildung von postoperativen Pseudarthrosen und anhaltenden Insuffizienzfrakturen bei Patienten mit kontinuierlich fortgesetzter Therapie mit LEF beobachten ([35]; **Tab. 2**). Die Patienten hatten 1 bis 4 Jahre anhaltende Pseudarthrosen, die nach Absetzen der LEF-Therapie und Auswaschen des aktiven Metaboliten mit Colestyramin schließlich verheilten. Wie diese isolierte klinische Beobachtung durch die Wirkung von LEF auf die Knochenzellen zu erklären ist, bleibt unklar. Es sollte nach unserer

Meinung aber Anlass sein, bei Frakturen oder Osteotomien LEF rechtzeitig abzusetzen und auszuwaschen. Keinesfalls soll bei einer vermuteten MTX-Osteopathie dieses durch LEF ersetzt werden.

Weder für ts („targeted-synthetic“) DMARDs („disease-modifying antirheumatic drugs“) (JAK[Januskinase]-Inhibitoren) wie die b(biologische)DMARDs sind medikamenteninduzierte Osteopathien beschrieben.

Diskussion

Medikamenteninduzierte Osteopathien betreffen sowohl das Gebiet der Rheumatologie wie auch der Orthopädie. Die GC-induzierte Osteoporose ist häufig und zugleich eine zumindest bei einem Teil der Patienten vermeidbare, jedenfalls begrenzbare Komplikation. Der schnelle und potente Wirkeintritt der GC ist in der Therapie vieler Erkrankungen günstig und ihr Einsatz Ärzten verschiedener Fachrichtungen vertraut. In Diskrepanz hierzu ist

die GC-induzierte Osteoporose eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung. Analysen aus Frankreich und Kanada zeigen, dass nur 8–25 % der Patienten unter Langzeit-GC ein adäquates Osteoporosemanagement erhalten [36, 37].

» Die GC-induzierte Osteoporose ist eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung

Aufgrund der negativen Folgen einer Langzeit-GC-Therapie (nicht nur auf den Knochen) laufen Bestrebungen, die maximale Tagesdosis und die kumulative GC-Dosis kontinuierlich weiter zu senken. In der Rheumatologie ist dies durch den konsequenten Einsatz von DMARDs und steroidensparenden Medikamenten bereits für zahlreiche Erkrankungen gelungen. GC-freie Therapieregimes sind in Entwicklung. Für die rheumatoide Arthritis sieht die deutsche S2e-Leitlinie als Ziel eine vollständige Beendigung der Glukokortikoid-Therapie innerhalb von 3 bis 6 Monaten vor. Im Behandlungsalltag ist der Anteil an Patienten mit einer Langzeit-GC-Therapie allerdings weiterhin hoch.

Die DMARDs Methotrexat und Leflunomid sind insbesondere in der Therapie der rheumatoiden Arthritis unersetzlich. Ebenso ist der Nutzen der antiresorptiv wirkenden Bisphosphonate und Denosumab zur Risikominderung neuer osteoporotischer Frakturen bei einer Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko nachgewiesen [17, 18].

In seltenen Fällen können unter diesen Wirkstoffen jedoch atypische Insuffizienzfrakturen und eine gestörte Knochenheilung auftreten. Die Lokalisation der Insuffizienzfraktur kann hierbei hinweisgebend auf eine medikamententoxische Osteopathie sein. So ist z.B. die Lokalisation im Bereich der distalen oder auch proximalen Tibia typisch für die MTX-Osteopathie. Unter einer Therapie mit Bisphosphonaten können klassischerweise (aber nicht nur) atypische subtrocantäre Femurfrakturen und Kiefernekrosen auftreten.

Für die Bisphosphonat-Osteopathien wurden Risikofaktoren ermittelt. Diese sind die Therapiedauer, eine asiatische Herkunft und eine zeitgleich bestehende GC-Therapie für atypische Femurfrakturen

ren [20] bzw. ein hoch dosierter Einsatz bei onkologischen Indikationen oder eine immunmodulierende Therapie für die Kiefernekrosen [21–23].

Für das Auftreten einer MTX-Osteopathie oder gestörten Knochenheilung unter Leflunomid sind bisher keine Risikofaktoren bekannt, sodass keine prophylaktischen Maßnahmen möglich sind. Die typische Lokalisation in Gelenknähe kann bei der MTX-Osteopathie dazu führen, dass die Frakturschmerzen als Aktivität der Grunderkrankung fehlgedeutet werden. Bei fehlendem Arthritisnachweis klinisch oder sonographisch sollte daher eine weiterführende Bildgebung mittels MRT, CT oder Skelettszintigraphie erfolgen. Die potenzielle Störung der Knochenheilung unter Leflunomid ist bei anstehenden Operationen am Skelettsystem zu bedenken.

Klar zu sagen ist aber, dass der Nutzen einer indikationsgerechten MTX- oder Leflunomid-Therapie bzw. antiresorptiven Osteoporosetherapie das Risiko der geschilderten Osteopathien eindeutig überwiegt.

Fazit für die Praxis

- Insuffizienzfrakturen und Osteonekrosen sind wichtige Differenzialdiagnosen neuer skelettbezogener Schmerzen unter einer antirheumatischen Therapie bzw. antiresorptiven Osteoporosetherapie.
- Patienten unter einer GC(Glukokortikoid)-Therapie sollten möglichst niedrige Dosen, eine konsequente Osteoporoseprophylaxe und je nach Risikokonstellation ein leitliniengerechtes Osteoporosemanagement erhalten.
- Die Therapie mit antiresorptiven Osteoporosemedikamenten sollte zeitlich befristet sein, und die Vorsichtsmaßnahmen zur Prophylaxe von Kiefernekrosen sollten beachtet werden. Schließlich kann eine Langzeittherapie mit Methotrexat (MTX) zu sehr charakteristischen Insuffizienzfrakturen führen. Das Absetzen von MTX ist dabei die wichtigste Maßnahme, die meist eine Frakturheilung ermöglicht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Fiehn
 Rheumatologie Baden-Baden, Tätigkeits-
 schwerpunkt Klinische Immunologie am
 Medical Center Baden-Baden
 Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden,
 Deutschland
 c.fiehn@rheuma-badenbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Fiehn und J. Bauhammer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Soubrier M, Dubost JJ, Boisgard S et al (2003) Insufficiency fracture. A survey of 60 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine* 70:209–218
2. Mäenpää HM, Soini I, Lehto MUK, Belt EA et al (2002) Insufficiency fractures in patients with chronic inflammatory joint diseases. *Clin Exp Rheumatol* 20:77–79
3. Elkayam O, Paran D, Flusser G et al (2000) Insufficiency fractures in rheumatic patients: misdiagnosis and underlying characteristics. *Clin Exp Rheumatol* 18:369–374
4. Simonsen Lentz P, Havelund Rasmussen A, Yurtsever A et al (2020) Missing diagnosis, pain, and loss of function in older adults with rheumatoid arthritis and insufficiency fractures: a qualitative study of the patients perspective. *Geriatrics (Basel)* 5(4):94. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040094>
5. Lane NE (2019) Glucocorticoid induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 17(1):1–7
6. Angeli A, Gugliemi G, Dovio A et al (2006) High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 39:253–259
7. Roux C, Briot K (2017) Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 28:1765–1769
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L et al (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993–1000
9. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M et al (2016) Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int* 27:1709–1718
10. Roubille C, Coffy A, Rincheval N et al (2020) Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to very low-dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis (Abstract ACR-Kongress; Abstract number 1998)

11. Sutter S, Nishiyama KK, Kopley A et al (2014) Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11):4231–4240
12. Saag KG, Shane E, Boonen S et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028–2039
13. Leipe J, Holle JU, Weseloh C et al (2021) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. *Z Rheumatol* 80:670–687
14. Chang C, Greenspan A, Gershwin GE (2020) The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun* 101:102460
15. Bergman J, Nordström A, Nordström P (2019) Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int* 30:965–973
16. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R et al (2010) The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int* 21:569–577
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541
18. Bone HG, Chappard R, Brandi ML et al (2012) The effect of three or five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27:694–701
19. Miller SA, Onge ELS, Whalen KL (2021) Romosozumab: a novel agent in the treatment for postmenopausal osteoporosis. *J Pharm Technol* 37(1):45–52
20. Black DM, Geiger EJ, Eastell R et al (2020) Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 383:743–753
21. Hoefert S (2019) Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen – Relevanz aus rheumatologischer Sicht? *Arthritis Rheuma* 39(06):385–390
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al (2014) American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938–1956
23. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S et al (2018) S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf. Zugegriffen: 15. Okt. 2021
24. Perpétuo IP, Caetano-Lopez J, Rodrigues AM et al (2017) Methotrexate and low-dose prednisolone downregulate osteoclast function by decreasing receptor activator of nuclear factor- κ B expression in monocytes from patients with early rheumatoid arthritis. *RMD Open* 3(1):e365
25. Uehara R, Suzuki Y, Ichikawa Y (2001) Methotrexate (MTX) inhibits osteoblastic differentiation in vitro: possible mechanism of MTX osteopathy. *J Rheumatol* 28:251–256
26. Malviya A, Kuioer JH, Makwana N et al (2009) The effect of newer anti-rheumatic drugs on osteogenic cell proliferation: an in-vitro study. *J Orthop Surg Res* 26(4):17
27. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y et al (2004) The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab* 22:318–328

28. Urushibara M, Takayanagi H, Koga T et al (2004) The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheumatol* 50(3):794–804
29. Rolvien T, Jandl NM, Stürznickel J et al (2021) Clinical and radiological characterization of patients with immobilizing and progressive stress fractures in methotrexate osteopathy. *Calcif Tissue Int* 108:219–230
30. Fiehn C, Bauhammer J (2021) Methotrexat-Osteopathie: Analyse von 7 Fällen einer übersehenen Komplikation der rheumatologischen Therapie
31. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Canga A et al (2006) Medial tibial stress syndrome due to methotrexate osteopathy. *Ann Rheum Dis* 65:832–833
32. Robin F, Cadiou S, Albert JD et al (2021) Methotrexate osteopathy: five cases and literature review. *Osteoporos Int* 32(2):225–232
33. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF et al (1996) Methotrexate osteopathy in long term, low dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 132(2):184–187
34. Meier L, van Tuyll van Sersooskerken A, Liverton E et al (2010) Fractures of the proximal tibia associated with longterm use of methotrexate: 3 case reports and a review of literature. *J Rheumatol* 37(11):2434–2438. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100385>
35. Bauhammer J, Fiehn C (2016) 3 Fälle von anhaltenden Pseudarthrosen unter einer Therapie mit Leflunomid, reversibel nach Absetzen und Auswaschen des aktiven Metaboliten. *Z Rheumatol*. <https://doi.org/10.3205/16dgrh244>
36. Majumdar SR, Lix LM, Yogendran M et al (2012) Population-based trends in osteoporosis management after new initiations of long-term systemic glucocorticoids (1998–2008). *J Clin Endocrinol Metab* 97:1236–1242
37. Trijau S, de Lamotte G, Pradel V et al (2016) Osteoporosis prevention among chronic glucocorticoid users: results from a public health insurance database. *RMD Open* 2:e249

Drug-induced osteopathy in rheumatology

Osteopathy in rheumatology can either be primary a condition as a consequence of inflammatory rheumatic diseases but can also be drug induced. The most severe clinical manifestations are insufficiency fractures and osteonecrosis. The risk of fractures is highest for patients treated with glucocorticoids depending on the daily intake, the cumulative glucocorticoid dosage and the duration of administration. An incidence rate of nearly 13% was reported after administration of glucocorticoids lasting > 1 year. Cases of osteonecrosis under glucocorticoids are, in contrast, less frequent and not associated with glucocorticoid-induced osteoporosis. The antiresorptive substances bisphosphonates and denosumab, as well as romosumab are effective and important in treating osteoporosis; however, they can also cause atypical fractures, particularly of the femur as well as osteonecrosis of the jawbone. According to the most recent guidelines the benefits of bisphosphonate treatment have only been verified for 3–5 years and for denosumab for 3 years. There are clear preventive recommendations to avoid osteonecrosis of the jaw. Ultimately, the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) methotrexate and leflunomide also affect the metabolism of bones. There is a rare but very characteristic form of osteopathy associated with methotrexate, mainly occurring in cases of long-term treatment. The typical manifestations are insufficiency fractures, particularly of the distal tibia, which persist for many years under continuous methotrexate administration. The treatment is the discontinuation of methotrexate and in most cases the fractures will heal within 3–4 months. Leflunomide has been associated with cases of persisting pseudarthrosis that only disappeared after a wash-out of the active metabolite.

Keywords

Glucocorticoids · Bisphosphonates · Denosumab · Methotrexate · Insufficiency fractures