

Zelluläre Mechanismen der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und therapeutische Ansatzpunkte

H. Henneicke¹; S. J. Gasparini²; H. Zhou²; L. C. Hofbauer¹; M. J. Seibel³

¹Medizinische Klinik III, Zentrum für Gesundes Altern & DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ²Bone Biology Program, ANZAC Research Institute, The University of Sydney at Concord, Sydney, Australia; ³Bone Biology Program, ANZAC Research Institute, Department of Endocrinology and Metabolism, The University of Sydney at Concord, Sydney, Australia

Schlüsselwörter

Glukokortikoide, Osteoporose, Osteoblast, Osteoklast, Osteocalzin, 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2)

Zusammenfassung

Der therapeutische Einsatz von Glukokortikoiden ist aufgrund ihrer potenten immunmodulatorischen Wirkung häufig unverzichtbar. Jedoch ist der klinische Nutzen aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils oft begrenzt. Im Skelettsystem führt eine länger dauernde systemische Therapie mit Glukokortikoiden zu einem rapiden Verlust von Knochenmasse sowie einer deutlichen Steigerung des Frakturrisikos – insbesondere an der Wirbelsäule. Im Verlauf der vergangenen Jahre hat sich das Verständnis der skelettalen Effekte von Glukokortikoiden durch den Einsatz genetisch modifizierter Mäuse deutlich verbessert: Glukokortikoide interagieren mit allen Zellen im Knochen, jedoch werden die skelettalen Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie primär durch eine verminderte Osteoblasten- und Osteozytenfunktion verursacht. Aufgrund dieses Wirkmechanis-

mus legen präklinische Studien in Modellorganismen als auch Studien bei Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose den Schluss nahe, dass eine osteoanabole Therapie einer Therapie mit Antiresorptiva langfristig überlegen sein kann. In diesem Artikel fassen wir neue Erkenntnisse über die Glukokortikoidwirkung im Knochen systematisch zusammen und diskutieren deren Konsequenzen für die Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose.

Keywords

Glucocorticoids, osteoporosis, osteoblast, osteoclast, osteocalcin, 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 2 (11 β -HSD2)

Summary

Although glucocorticoids are highly effective in the treatment of autoimmune inflammatory diseases, their use is limited by significant adverse outcomes including diabetes, sarcopenia and osteoporosis. Recent insights into the skeletal mechanisms of glucocorticoid action have ident-

ified osteoblasts and osteocytes as their main target cells in bone. At supraphysiological levels, glucocorticoids suppress osteoblastogenesis and osteoblast function, induce osteoblast cell cycle arrest and apoptosis and re-direct mesenchymal stem cell differentiation towards the adipocyte lineage. More recently, disturbances in the lacunar-canalicular system and reduced osteocyte viability have been identified to also negatively affect skeletal health during glucocorticoid therapy. As the predominant active mechanism in glucocorticoid-induced osteoporosis is the suppression of bone formation, concerns have been raised about the long-term use of anti-resorptive agents in these patients. Thus, osteo-anabolic treatments such as Teriparatide, which stimulate osteoblast activity and bone modelling, may be better suited to address the pathomechanism underlying glucocorticoid-induced osteoporosis. In regards to the metabolic adverse effects of glucocorticoids (i.e. insulin resistance, diabetes), recent studies in rodents have indicated that the bone-derived peptide, osteocalcin, may play a role in mediating some of these outcomes. These findings link the detrimental effects of glucocorticoids on energy metabolism directly to their suppressive actions on bone cells. In this article, we review the pathophysiology of glucocorticoid action on bone cells, and discuss current and novel concepts regarding the cellular mechanisms underlying adverse effects of glucocorticoids such as osteoporosis and diabetes.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Holger Henneicke, Ph. D.
Medizinische Klinik III, Zentrum für Gesundes Altern
DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden
Technische Universität Dresden
Tel.: 03 51/45 88 23 54
E-Mail: holger.henneicke@uniklinikum-dresden.de

Glucocorticoids and the skeleton

Cellular mechanisms and novel therapeutic approaches

Osteologie 2016; 25: 247–252

eingereicht: 13. September 2016

angenommen: 27. September 2016

Seit Philip Hench und Edward Kendall in den Jahren 1948/49 erstmalig Kortison (damals: „Compound E“) erfolgreich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis einsetzen, sind Glukokortikoide ein essenzieller Bestandteil der Therapie entzündlicher und autoimmuner Erkrankungen (1). Darüber hinaus werden Glukokortikoide heutzutage nicht nur aufgrund ihrer immunmodulatorischen Wirkung eingesetzt,

sondern haben sich auch in der Therapie chronischer Schmerzen sowie in der Behandlung verschiedener Malignome durchgesetzt (2). In einer Metaanalyse mehrerer Kohortenstudien stieg die Ein-

setzung

nahme von Glukokortikoiden linear mit dem Lebensalter an; so nahmen drei Prozent der Studienpopulation im Alter von 30 Jahren, vier Prozent im Alter von 50 Jahren und fünf Prozent im Alter von 80 Jahren orale Glukokortikoide ein (3). Schon bald nach Henchs wegweisender Entdeckung wurde allerdings klar, dass der klinische Nutzen einer Behandlung mit Glukokortikoiden aufgrund der hiermit verbundenen zahlreichen Nebenwirkungen limitiert war (4). So ist das Risiko für Diabetes mellitus, Myopathien oder Osteoporose während einer Therapie mit Glukokortikoiden signifikant erhöht (5).

Die regelmäßige Einnahme von Glukokortikoiden führt bei beiden Geschlechtern, in allen Altersgruppen und selbst bei

relativ niedrigen Dosen (<5 mg/Tag) zu einem messbaren Anstieg des Frakturrisikos (6). Bei einer Tagesdosis von mehr als 7,5 mg treten Wirbelkörperfrakturen mit circa fünffach erhöhter Wahrscheinlichkeit auf (6).

Glukokortikoide führen zu einer Reduktion der Knochendichte (BMD = „bone mineral density“) (7). Allerdings lässt sich das gesteigerte Frakturrisiko nicht alleine durch die Reduktion der Knochendichte erklären. Bei gleicher Knochendichte weisen Patientinnen unter Glukokortikoidtherapie im Vergleich zu Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko auf (7, 8). Auch systemische Effekte einer Glukokortikoidtherapie (Steroidmyopathie, hypophysäre

Effekte wie Hypogonadismus) tragen zum erhöhten Frakturrisiko bei (9).

Interessanterweise korreliert das absolute Frakturrisiko vor allem mit der Tagesdosis und weniger stark mit der kumulativen Glukokortikoiddosis (8). Weiterhin verringert sich das Frakturrisiko nach Absetzen einer Glukokortikoidtherapie relativ rasch. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die skelettalen Effekte von Glukokortikoiden über den einfachen Verlust an Knochenmasse hinausgehen und möglicherweise andere, bis dato unbekannte Mechanismen, das individuelle Frakturrisiko beeinflussen.

Um die molekularen Wirkmechanismen von Glukokortikoiden im Knochen näher zu definieren, wurden im Verlauf des vergangenen Jahrzehnts genetisch modifizierte Tiermodelle entwickelt, in welchen Glukokortikoid-spezifische Signalwege in definierten skelettalen Zellpopulationen unterbrochen sind (► Abb. 1). Anhand dieser Modelle konnte belegt werden, dass Glukokortikoide zwar auf alle Zellen im Knochen einwirken, die Mehrzahl der Glukokortikoid-spezifischen Effekte im Knochen aber durch Osteoblasten und Osteozyten vermittelt werden.

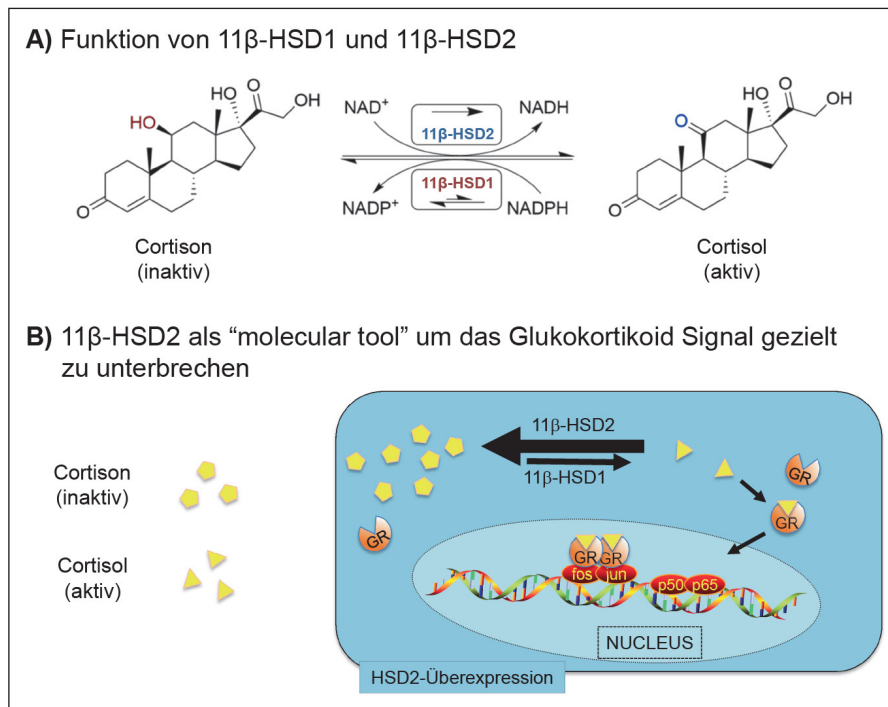


Abb. 1 HSD2-Funktion und Verwendung im Mausmodell: (A) Die Enzyme 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 und 2 (11 β -HSD1 und 11 β -HSD2) katalysieren die intrazelluläre Aktivierung (11 β -HSD1) bzw. Deaktivierung (11 β -HSD2) von Kortison/Kortisol. (B) Die transgene Überexpression von 11 β -HSD2 im Mausmodell führt zur selektiven, lokalen Deaktivierung von Glukokortikoiden und somit zur intrazellulären Unterbrechung des Glukokortikoidsignalwegs. Die Spezifität dieses Prozesses wird durch die Wahl des Promotors bestimmt (z. B. TRAP5b für Osteoklasten oder 2.3kb-Kollagen 1A1 und Osteocalzin für Osteoblasten/Osteozyten).

Fig. 1 HSD2 as a genetic tool in mouse models: (A) The enzymes 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 (11 β -HSD1 and 11 β -HSD2) facilitate the intracellular activation (11 β -HSD1) or deactivation (11 β -HSD2) of cortisol or cortisone, respectively. (B) The transgenic overexpression of 11 β -HSD2 in genetically modified mice selectively deactivates intracellular glucocorticoids, thus effectively disrupting the local glucocorticoid signal. The extent and specificity of the expression of 11 β -HSD2 may be directed via the use of specific promoters such as TRAP5b for osteoclasts and 2.3kb-collagen 1A1 or osteocalcin for osteoblasts/osteocytes.

Glukokortikoideffekte in Osteoblasten

Die Überexpression des Glukokortikoid-inaktivierenden Enzyms 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2) in Osteoblasten wurde bis dato durch den Einsatz zweier verschiedener Promotoren erreicht (► Abb. 1), mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen. Beide Modelle haben über die vergangenen 10–15 Jahre jedoch entscheidend dazu beigetragen, die Rolle von Glukokortikoiden im Knochenmetabolismus zu eruieren.

Die Überexpression von 11 β -HSD2 unter der Kontrolle des Osteocalzin-Promotors (von hier an als „Ocn-HSD2^{OB} Maus“ bezeichnet) zeigt unter physiologischen Bedingungen einen weitgehend normalen Phänotyp (10), wohingegen der Einsatz des 2.3kb Col1A1-Promotors zur Überexpression von 11 β -HSD2 in Osteoblasten (von hier an als „Col-HSD2^{OB} Maus“ bezeichnet) eine unerwartete, anabole Rolle von

endogenen Glukokortikoiden im Skelettsystem nahelegt (11, 12). Auch unter Glukokortikoidbehandlung zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Mausmodellen. Diese betreffen jedoch vornehmlich die extraossären Effekte der Glukokortikoidtherapie (siehe Abschnitt „Endokrine Funktion des Osteoblasten“ auf Seite 250).

Wirkungen endogen-physiologischer Glukokortikoide am Knochen

Wird das Glukokortikoidsignal selektiv in Osteoblasten und Osteozyten unterbrochen, lässt sich im Mausmodell *in vivo* eine deutlich reduzierte kortikale Knochendicke beobachten (11, 13). Niedrig dosierte, endogene Glukokortikoide wirken somit anabol auf den Knochen, insbesondere in Osteoblasten. Da die kortikale Knochenmasse einen großen Einfluss auf die Knochenstabilität ausübt (14), wäre dieser Effekt womöglich auch von klinischer Relevanz. Tatsächlich beobachteten Wetzsteon et al. bei Kindern mit Steroid-sensitivem nephrotischem Syndrom, dass Glukokortikoide eine Erhöhung der kortikalen Knochendichte bewirkten (15). Ob dieser Effekt mit der Grunderkrankung in Zusammenhang steht oder der Ausdruck eines positiven Glukokortikoideffekts auf den kortikalen Knochen während des Wachstums darstellt, bleibt allerdings bis dato ungeklärt.

Die Unterbrechung des Glukokortikoidsignals in Osteoblasten im Col-HSD2^{OB} Modell führt weiterhin zu einer partiell verzögerten Ossifikation: Endogene Glukokortikoide steuern die Produktion von Matrix-Metalloproteasen (MMPs), die während des Ossifikationsprozesses den ortsständigen Knorpel auflösen (16). Ist das Glukokortikoidsignal im Osteoblasten unterbrochen, wird dieser Prozess signifikant verlangsamt. Eine Persistenz von Knorpelgewebe tritt ein, welches erst verspätet durch vollwertiges Knochengewebe ersetzt wird (16). Darüber hinaus beeinflussen endogene Glukokortikoide über die Modulation des WNT-Signalwegs die Osteoblastendifferenzierung (17). Insbesondere die parakrine Sekretion von WNT7b, welches die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen hin zu Osteoblasten unterstützt, wird durch das endogene Glukokortikoidsignal stimuliert. Auf zellu-

lärer Ebene führt die Unterbrechung des Glukokortikoidsignalwegs in Osteoblasten zu einer deutlich herabgesetzten parakrinen Sekretion von WNT7b und folglich auch zu einer herabgesetzten Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten.

Die vorgenannten Untersuchungen zeigen, dass endogene Glukokortikoide in physiologischer Konzentration für die Ausbildung eines gesunden Skelettsystems von Bedeutung sind.

Skelettale Effekte bei supraphysiologischen Glukokortikoidkonzentrationen

Es ist hinreichend bekannt, dass Glukokortikoide in hoher Dosierung die Funktion von Osteoblasten über eine Vielzahl molekularer Mechanismen beeinflussen, die sich nicht nur auf eine Inhibition der Kollagensynthese und Mineralisierung beschränken, sondern auch elementare zelluläre Prozesse wie Zellzyklus, Apoptose und Differenzierung mit einschließt (9) (siehe Artikel „Die molekularen Wirkmechanismen des Glukokortikoidrezeptors bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose“ von U. Baschant et al. auf Seite 262 ff. in dieser Ausgabe).

Die o.g. Osteoblasten-spezifischen Mausmodelle (► Abb. 1) wurden ursprünglich entwickelt, um den Wirkmechanismus von exogenen Glukokortikoiden im Knochen genauer zu untersuchen. Wie erwartet führt die Unterbrechung des Glukokortikoid-Signalwegs in Osteoblasten trotz hochdosierter Steroidtherapie zu einer Verbesserung der Knochenqualität (10, 18). Im Vergleich zu Tieren mit intaktem Signalweg bleibt die Knochenformation in Tieren mit unterbrochenem Glukokortikoidsignal in Osteoblasten trotz der Glukokortikoidbehandlung unbeeinträchtigt; gleiches gilt für die Anzahl der histologisch nachweisbaren Osteoblasten. Jia et al. konnten weiterhin feststellen, dass die Apoptoserate von Osteoblasten und Osteozyten in ebendiesen Tieren – trotz Glukokortikoidbehandlung – im Normalbereich lag, wohingegen in Wildtyp-Mäusen eine deutliche Induktion der Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten unter Glukokortikoidtherapie beobachtet wurde (10).

Weiterhin blieb die Knochenfestigkeit in Ocn-HSD2^{OB} Mäusen von der Glukokortikoidgabe unbeeinflusst, obwohl es zu einer Reduktion der Knochendichte (BMD) kam (10). Dieser durchaus überraschende Effekt konnte in einer späteren Studie genauer charakterisiert werden: Erhöhte Konzentrationen von Glukokortikoiden führen zu einer Reduktion des Wassergehalts des Knochens (19). Der Flüssigkeitsgehalt des Knochens wird im Wesentlichen durch das „lacunar-canalicular system“ (LCS) des Knochens bestimmt. Erhöhte Konzentrationen von Glukokortikoiden vermindern den Flüssigkeitstransport aus dem vaskulären System in das LCS. Der reduzierte Flüssigkeitsgehalt im Knochen wirkt sich negativ auf die Steifigkeit des Knochens und somit dessen Frakturstabilität aus. Dieser Mechanismus bietet eine mögliche Erklärung dafür, dass Glukokortikoide die Stabilität des Knochens nicht nur durch eine Reduktion der Knochendichte kompromittieren, sondern auch bis dato unbekannte (und potenziell reversible) Mechanismen die Stabilität des Knochens Glukokortikoid-abhängig beeinflussen.

Interessanterweise gab es auch Unterschiede zwischen den beiden oben beschriebenen Mausmodellen. So wurde in Ocn-HSD2^{OB} Mäusen eine Induktion der Knochenresorption unter Glukokortikoidtherapie festgestellt, wohingegen in Col-HSD2^{OB} Tieren nicht nur die Osteoblasten von den negativen Effekten erhöhter Glukokortikoidkonzentrationen geschützt waren, sondern auch die Induktion der Knochenresorption verhindert wurde (18). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte in der Wahl des Promotors begründet sein. Grundsätzlich geht die Expression von Kollagen 1A1 der Expression von Osteokalzin während der Differenzierung von Osteoblasten voraus. Daraus ließe sich ableiten, dass 11 β -HSD2 unter Kontrolle des Kollagen-1A1-Promotors bereits in einem früheren Entwicklungsstadium der Osteoblastendifferenzierung exprimiert wird (20). Der Glukokortikoidsignalweg wäre somit in diesem Modell in einem umfangreichen Zellkollektiv unterbrochen, da auch einige Vorstufen der Osteoblastendifferenzierung (Prä-Osteoblasten) vom Kollagen-Promotor mit eingeschlossen werden. Der Osteokalzin-Promotor ge-

währleistet dagegen eine gezielte Expression in reifen Osteoblasten (20).

An diesen Modellen wird deutlich, dass die Unterbrechung des Glukokortikoidsignals in Osteoblasten und Prä-Osteoblasten auch die Glukokortikoid-induzierte Knochenresorption verhindern kann. Aus diesen Versuchen in Modellorganismen folgt, dass während der Therapie mit Glukokortikoiden die erhöhte Aktivität (und möglicherweise auch Differenzierung) von Osteoklasten über den Osteoblasten vermittelt wird.

Endokrine Funktion des Osteoblasten

Lee et al. konnten bereits 2007 in einem Mausmodell zeigen, dass Osteoblasten nicht nur der Bildung und Erhaltung des Skelettsystems dienen, sondern möglicherweise auch eine endokrine Funktion erfüllen (21). Durch die Produktion und Sekretion des Osteoblasten-spezifischen Moleküls Osteokalzin üben die knochenbildenden Zellen in Nagern einen deutlichen Einfluss auf metabolische Prozesse in Leber, Muskel und Fettgewebe aus. Dieser Einfluss ist in der Tat so bedeutsam, dass die Infusion von rekombinantem Osteokalzin

die Entwicklung von Übergewicht und Diabetes (bedingt durch Überfüttern) im Mausmodell zu antagonisieren vermag (22).

Es ist bereits seit den 1980er-Jahren bekannt, dass Osteokalzin einer sehr starken Suppression durch exogene Glukokortikoiden unterliegt (23, 24). Dies ist durch die Präsenz eine GRE („Glucocorticoid-Response-Element“) in der Promotorregion von Osteokalzin zu erklären (25). Sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen kommt es nach der Gabe von Glukokortikoiden zu einer rapiden Suppression der osteoblastären Osteokalzinsynthese und einem starken Abfall des Osteokalzinspiegels (24, 26). Die Serumkonzentration von Osteokalzin in Col-HSD2^{OB} Tieren verbleibt während der Behandlung mit Glukokortikoiden deutlich über der von Wildtyp-Tieren (27). Gleichzeitig wurde bei Col-HSD2^{OB} Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Kontrollen trotz Glukokortikoidtherapie eine deutlich verminderte Zunahme der Fettgewebmasse bei gleichzeitig erhaltener Insulinsensitivität festgestellt (27). Derselbe Effekt konnte erzielt werden, wenn Wildtyp-Mäuse unter Glukokortikoidgabe mit Osteokalzin substituiert wurden (via transgener Überexpression von Osteokalzin in der Leber) (27). Somit konnte im Maus-

modell gezeigt werden, dass Osteoblasten aufgrund der Bildung und Sekretion von Osteokalzin für einen Teil der metabolischen Nebenwirkungen von Glukokortikoiden verantwortlich sind (► Abb. 2). Eine teleologische Erklärung dieser durchaus überraschenden Beobachtung könnte mit dem vergleichsweise hohen Knochenumsatz bei Nagern zusammenhängen, dessen energetische Kontrolle einem Osteokalzin-vermittelten endokrinen Feedback unterliegt. Ob und inwieweit eine solche Regulation auch beim Menschen zu beobachten ist, war Teil einer Studie, bei der Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid zugeführt wurden. Im Vergleich zur Therapie mit Bisphosphonaten führte die Behandlung mit Teriparatid zu einer drei- bis vierfachen Erhöhung der Serumosteokalzinspiegel (28), die allerdings nicht mit einer Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes verbunden war. Die gleiche Analyse zeigte bei diabetischen Patienten allerdings eine signifikante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes unter Teriparatidtherapie (28). Es ist daher nach wie vor unklar, ob die Ergebnisse aus den Tiermodellstudien auf den Menschen übertragbar sind.

Glukokortikoideffekte in Osteoklasten

Während der Initialphase der Glukokortikoidtherapie kommt es zu einer transienten Erhöhung der Knochenresorption durch Osteoklasten (29, 30). Diesem Phänomen liegen mehrere molekulare Mechanismen zugrunde: Zum einen interferieren Glukokortikoiden in supraphysiologischer Konzentration direkt mit proapoptischen Signalen in Osteoklasten und verlängern so die Lebensspanne dieser Zellpopulation (29). Zum anderen induzieren Glukokortikoiden die Expression von RANK-Ligand (RANKL) in Osteoblasten (31, 32) bei gleichzeitiger Suppression der Osteoprotegerin (OPG)-Expression (32). Die akute Verschiebung im RANKL/OPG-Gleichgewicht führt zu einer vorübergehenden Steigerung der Knochenresorptionsrate. Die transiente Natur dieser Veränderung erklärt sich durch eine langfristige, Glukokortikoid-induzierte Suppression der Os-

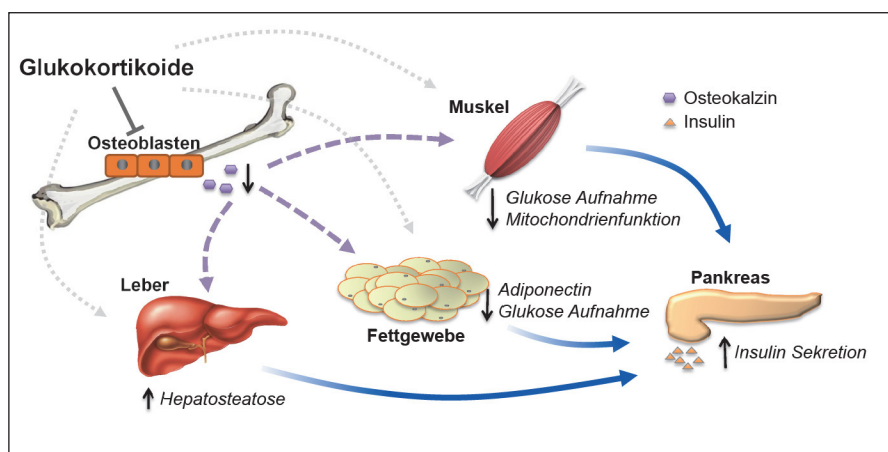


Abb. 2 Glukokortikoiden, Osteokalzin und systemischer Metabolismus. Im Mausmodell werden einige der metabolischen Nebenwirkungen von Glukokortikoiden über den Osteoblasten vermittelt: Glukokortikoiden supprimieren die osteoblastäre Expression von Osteokalzin, dessen Fehlen darauffolgend zur metabolischen Dysfunktion von Leber sowie Muskel- und Fettgewebe beiträgt; mod nach (9).

Fig. 2 Glucocorticoids, osteocalcin and systemic metabolism. Some of the metabolic effects of glucocorticoid therapy are mediated via the osteoblast-derived product osteocalcin. Glucocorticoids inhibit the production and release of osteocalcin from osteoblasts. Subsequently, the reduction in osteocalcin serum concentrations contributes to the metabolic dysfunction of adipose tissue, skeletal muscle and the liver; adapted from (9).

teoklastendifferenzierung (33). So konnte gezeigt werden, dass Dexamethason in vitro die Differenzierung von knochenmarkständigen Makrophagen/Monozyten zu Osteoklasten unterbindet (33).

Um die Rolle der Osteoklasten bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose zu definieren, nutzten Jia et al. die Überexpression des Glukokortikoid-inaktivierenden Enzyms 11 β -HSD2 in ebendiesen Zellen (29). Hierdurch wird die Glukokortikoid-spezifische Signalkaskade im Osteoklasten mehr oder weniger komplett unterbrochen, wodurch es möglich wird, die direkten Effekte von Glukokortikoiden auf diese Zellen zu untersuchen. Interessanterweise zeigte sich in diesem Tiermodell im Vergleich zu Tieren mit intaktem Glukokortikoidsignal eine Verminderung des Glukokortikoid-induzierten Knochenmasseverlusts (29). Andere Modelle, bei denen der Glukokortikoidrezeptor (GR) gezielt in Osteoklasten eliminiert wurde – hier erfolgte die Deletion des Glukokortikoidrezeptors in allen Lysozym-2 (LysM)-positiven Zellen – konnten dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen (34): Obwohl in diesem „GR knockout“-Modell der Osteoklast vor allen Glukokortikoideffekten geschützt war, entwickelte sich ein deutlicher Knochenmasseverlust unter Glukokortikoidtherapie.

Zusammenfassend werden Osteoklasten sowohl direkt als auch indirekt durch Glukokortikoide aktiviert. Die hieraus resultierende Steigerung der Knochenresorptionsrate wird jedoch durch die gleichzeitige Hemmung der Differenzierung von Osteoklastenvorläuferzellen begrenzt, so dass die gesteigerte Knochenresorption lediglich transientser Natur ist und bei prolongierter Glukokortikoidexposition die Osteoklastenaktivität sogar langfristig vermindert ist.

Translationale Aspekte der Modellstudien

Nicht nur die 11 β -HSD2-Mausmodelle haben im Verlauf der letzten Dekade zu einem besseren wissenschaftlichen Verständnis der Glukokortikoidwirkung im Knochen beigetragen. So wurden zum Beispiel

auch selektive Glukokortikoidrezeptor-Knockout-Mäuse entwickelt und im Kontext erhöhter Glukokortikoidexposition untersucht (siehe Artikel „Die molekularen Wirkmechanismen des Glukokortikoidrezeptors bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose“ von U. Baschant et al. auf Seite 262 ff. in dieser Ausgabe). Die Mehrzahl dieser Mausmodelle zeigt, dass Osteoblasten zwar nicht die einzigen Zielzellen von Glukokortikoiden im Knochen sind, aber die meisten Glukokortikoideffekte im Knochen über diese Zellen vermittelt werden (9). Diese Beobachtungen aus Mausmodellen sollten beim Design klinischer Studien und/oder der Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose nicht außer Acht gelassen werden. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass eine osteoanabole Therapie dem pathophysiologischen Wirkmechanismus der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose möglicherweise besser entgegenwirkt als eine antiresorptive Behandlung mit Bisphosphonaten.

Grundsätzlich sind Bisphosphonate effektive Medikamente in der Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Im Vergleich zu Substitution von Kalzium und Vitamin D verringern Bisphosphonate das Frakturrisiko unter Glukokortikoidtherapie deutlich (35, 36). Aufgrund der rapiden Induktion der Knochenresorption durch Glukokortikoide in der Initialphase der Therapie und ihrer Effizienz in großen klinischen Studien, sind sie für die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose zugelassen.

Fazit

Der Einsatz von Tiermodellen hat im Verlauf der letzten Dekade zu einem deutlichen Erkenntnisgewinn im Verständnis der Glukokortikoidwirkung im Skelettsystem beigetragen. Obwohl Glukokortikoide mit allen Knochenzellen direkt interagieren, sind Osteoblasten und/oder Osteozyten die primären Zielzellen von Glukokortikoiden im Knochen. Damit übereinstimmend deuten auch auf klinischer Ebene Studien darauf hin, dass eine Osteoblasten-fokussierte osteoanabole Therapie von Glukokortikoid-induzierter Osteoporose einer Therapie mit Antiresorptiva überlegen sein kann.

sen. Der Langzeiteinsatz von Bisphosphonaten bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose ist allerdings bis dato nicht in Studien untersucht und wird bereits seit Jahren kontrovers diskutiert (37, 38). Der Grund hierfür liegt in der Bisphosphonatbedingten Suppression des Knochenumsatzes, der durch den Einsatz von Glukokortikoiden bereits deutlich herabgesetzt ist. Langfristig könnte diese Inhibition von sowohl Knochenformation als auch Knochenresorption zu einer instabilen Knochenstruktur führen.

Der direkte Vergleich einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid PTH (1–34) und der antiresorptiven Therapie mit Alendronat wurde in zwei Studien detaillierter untersucht (39–41). Keine dieser Studien hatte eine adäquate Fallzahl, um das Auftreten bzw. die Anzahl von Frakturen als Studienendpunkt verlässlich zu untersuchen. Beide Studien nutzten Surrogatparameter wie Knochendichte, Knochenumsatzmarker oder Trabecular Bone Score um osteoanabole und antiresorptive Therapie zu vergleichen. Anhand dieser Parameter zeigten beide Studien eine Überlegenheit von Teriparatid gegenüber Alendronat in der Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Obwohl die Studie von Saag et al. nicht für die Analyse von Frakturdaten ausgelegt war, fand sich in der retrospektiven Analyse, dass Patienten unter Teriparatid-Therapie signifikant weniger neue vertebrale Frakturen aufwiesen als Patienten in der Alendronat-Gruppe (39). Aus diesem Grund ist Teriparatid in den neusten Leitlinien zur Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose als Therapieoption eingeschlossen worden (42).

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass für keinen der Autoren ein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Hench PS, Kendall EC et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid ar-

- thritus. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949; 24: 181–197.
2. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801–803.
 3. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of bone and mineral research* 2004; 19: 893–899.
 4. Curtiss PH, Clark WS, Herndon CH. Vertebral Fractures Resulting from Prolonged Cortisone and Corticotropin Therapy. *J Am Med Assoc* 1954; 156: 467–469.
 5. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711–1723.
 6. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research* 2000; 15: 993–1000.
 7. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224–3229.
 8. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–1389.
 9. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC et al. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2014; 25: 197–211.
 10. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145: 1835–1841.
 11. Sher LB, Woitge HW, Adams DJ et al. Transgenic expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in osteoblasts reveals an anabolic role for endogenous glucocorticoids in bone. *Endocrinology* 2004; 145: 922–929.
 12. Kalak R, Zhou H, Street J et al. Endogenous glucocorticoid signalling in osteoblasts is necessary to maintain normal bone structure in mice. *Bone* 2009; 45: 61–67.
 13. Sher LB, Harrison JR, Adams DJ, Kream BE. Impaired cortical bone acquisition and osteoblast differentiation in mice with osteoblast-targeted disruption of glucocorticoid signaling. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 118–125.
 14. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375: 1729–1736.
 15. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS et al. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *Journal of bone and mineral research* 2009; 24: 503–513.
 16. Zhou H, Mak W, Kalak R et al. Glucocorticoid-dependent Wnt signaling by mature osteoblasts is a key regulator of cranial skeletal development in mice. *Development* 2009; 136: 427–436.
 17. Zhou H, Mak W, Zheng Y et al. Osteoblasts directly control lineage commitment of mesenchymal progenitor cells through Wnt signaling. *J Biol Chem* 2008; 283: 1936–1945.
 18. Henneicke H, Herrmann M, Kalak R et al. Corticosterone selectively targets endo-cortical surfaces by an osteoblast-dependent mechanism. *Bone* 2011; 49: 733–742.
 19. Weinstein RS, Wan C, Liu Q et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell* 2010; 9: 147–161.
 20. Zhou H, Cooper MS, Seibel MJ. Endogenous Glucocorticoids and Bone. *Bone Res* 2013; 1: 107–119.
 21. Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456–469.
 22. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 5266–5270.
 23. Ekenstam EA, Ljunghall S, Hallgren R. Serum osteocalcin in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides: relation between inflammatory activity and the effect of glucocorticoids and remission inducing drugs. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 484–490.
 24. Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and decreased in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1056–1058.
 25. Morrison N, Eisman J. Role of the negative glucocorticoid regulatory element in glucocorticoid repression of the human osteocalcin promoter. *Journal of bone and mineral research* 1993; 8: 969–975.
 26. Herrmann M, Henneicke H, Street J et al. The challenge of continuous exogenous glucocorticoid administration in mice. *Steroids* 2009; 74: 245–249.
 27. Brennan-Speranza TC, Henneicke H, Gasparini SJ et al. Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. *J Clin Invest* 2012; 122: 4172–4189.
 28. Mazziotti G, Maffezzoni F, Doga M et al. Outcome of glucose homeostasis in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis undergoing treatment with bone active-drugs. *Bone* 2014; 67: 175–180.
 29. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006; 147: 5592–5599.
 30. Dovo A, Perazzolo L, Osella G et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4923–4928.
 31. Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC et al. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *Journal of bone and mineral research* 2005; 20: 390–398.
 32. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–4389.
 33. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest* 2006; 116: 2152–2160.
 34. Rauch A, Seitz S, Baschant U et al. Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor. *Cell Metab* 2010; 11: 517–531.
 35. Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–387.
 36. Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–2318.
 37. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine* 2015; 49: 628–634.
 38. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011; 63: 325–328.
 39. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–3355.
 40. Eastell R, Chen P, Saag KG et al. Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46: 929–934.
 41. Saag KG, Agnusdei D, Hans D et al. Trabecular Bone Score in Patients with Chronic Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Treated with Alendronate or Teriparatide. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (9): 2122–2128.
 42. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2257–2276.