

9. OSTEOIMMUNOLOGIA, TNF- α E MASSA OSSEA

Giovanni Minisola, Giuseppe Famularo, Elisabetta Romagnoli

Divisione di Reumatologia

Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo"

Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Roma

Introduzione

I rapporti intercorrenti tra sistema immunitario e osso sono stati oggetto di studio solo negli ultimi anni: il primo editoriale sul tema, infatti, è stato pubblicato solamente nell'anno 2000, decretando di fatto la nascita ufficiale dell'osteoinmunologia [1], una nuova e moderna area di ricerca interdisciplinare che studia appunto le interazioni e connessioni molecolari, cellulari, cliniche e terapeutiche tra osso e sistema immunitario.

I più importanti settori di indagine e applicazione dell'osteoinmunologia sono oggi rappresentati da:

- meccanismi di differenziazione, attivazione e sopravvivenza osteoclastica;
- funzioni delle citochine mediatrici;
- coinvolgimento delle cellule immunocompetenti in tali processi;
- meccanismi molecolari di comunicazione delle cellule ossee tra loro e con quelle immunocompetenti;
- azioni immunologiche extra-scheletriche della vitamina D;
- individuazione di strategie terapeutiche i cui *target* siano rappresentati da specifici mediatori implicati nella perdita ossea.

Il ruolo del sistema immunitario nello sviluppo dell'osteoporosi (Op) postmenopausale e senile, essenzialmente riconducibili all'azione combinata di deficit estrogenico e iperparatiroidismo secondario, è andato lentamente chiarendosi nel corso degli ultimi anni, integrando i modelli interpretativi classici delle due patologie [2]. Le numerose componenti del sistema, infatti, appaiono regolate tra loro, interagiscono in modo molto complesso e rappresentano quindi bersagli per interventi sempre più selettivi, mirati e precisi.

Esiste oggi una sostanziale evidenza che il processo di rimodellamento osseo è finemente regolato e influenzato da modificazioni delle citochine pro- e antinfiammatorie e da ormoni e cellule che agiscono principalmente, ma non esclusivamente, attraverso il sistema OPG/RANKL/RANK.

Questo processo articolato è inoltre soggetto alle influenze di eventi infiammatori e/o immunologici che contribuiscono a incrementare e/o accelerare la perdita ossea locale e/o sistemica, aumentando così il rischio di frattura.

I pazienti con artropatie infiammatorie, quali l'artrite reumatoide (AR) e la

spondilite anchilosante (SA), sono a rischio di bassa densità minerale ossea (BMD) e, conseguentemente, di fratture.

Le ragioni alla base della perdita ossea sono molteplici: lo stato infiammatorio cronico, l'impiego di farmaci che favoriscono l'Op, la disabilità e l'ipomobilità. Tali fattori vanno a sommarsi ad altri eventualmente presenti e non collegati alla malattia, come predisposizione genetica, ipovitaminosi D, sesso femminile, età avanzata e comorbidità.

Più nel dettaglio, nell'AR il panno sinoviale proliferante invade l'osso subcondrale, induce riassorbimento osseo stimolando l'attività delle cellule osteoclastiche e determina l'erosione dell'osso. L'attivazione dell'osteoclasta (OC) avviene secondo il *pattern* tipico del rimodellamento osseo, che vede nel microambiente osseo la partecipazione del sistema OPG/RANKL/RANK e la sua interazione funzionale con la cellula T.

L'erosione rappresenta il segno caratteristico della malattia ed è tipicamente localizzata nelle cosiddette "aree nude", ovvero i punti in cui la cartilagine articolare si interfaccia con l'osso, in una zona molto vicina al midollo osseo subcondrale. Tale tipologia di erosione viene definita marginale.

Si è osservato inoltre che il coinvolgimento dell'OC avviene anche nelle altre due varietà di erosione classicamente descritte: l'erosione compressiva, dovuta a collasso dell'osso osteoporotico e sua conseguente invaginazione, e quella da riassorbimento, riconducibile al processo infiammatorio in corrispondenza di una guaina tendinea.

Quali principali, ma non esclusivi, mediatori del processo erosivo si riconoscono le metalloproteinasi (MMP) (particolarmente le MMP 1, 2, 3, 9), le catepsine (specialmente la K) e varie citochine, tra le quali interleuchina (IL)-1, IL-6 e *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Un ruolo particolare è da tempo attribuito alla MMP3 in ragione della sua localizzazione, accertata con tecniche immunostochimiche, in corrispondenza delle cellule B della membrana sinoviale reumatoide [3].

In corso di AR, tuttavia, l'interessamento osseo si manifesta anche sotto altre forme, la più precoce delle quali è rappresentata dall'osteoporosi iuxta-articolare, più facilmente apprezzabile in corrispondenza delle piccole articolazioni periferiche.

A seguito di ciò, soprattutto nelle forme più aggressive, si instaura rapidamente una condizione di osteopenia, che altrettanto rapidamente si trasforma in una franca Op, spesso aggravata dalla sua più temibile complicanza: la frattura da fragilità.

Infine l'Op non si limita solamente allo scheletro assiale, ma interessa anche quello appendicolare, rendendo i pazienti più vulnerabili in caso di trauma e particolarmente esposti alle fratture da stress.

Anche nel caso della SA, sebbene sia caratterizzata principalmente da un processo di neoformazione ossea, è possibile riscontrare frequentemente Op, persino nelle fasi precoci, che può condurre a un aumento del rischio di frattura [4].

I numerosi studi che hanno valutato la BMD lombare di pazienti con SA hanno evidenziato una diminuzione della massa ossea nelle fasi precoci di malattia, addirittura ancor prima della comparsa della compromissione funzionale della colonna e di qualsivoglia segno radiologico tipico della malattia. Una riduzione della BMD è stata riscontrata anche in pazienti con malattia lieve, di lunga durata e non evolutiva alla valutazione radiografica.

Sulla base dei dati attualmente disponibili, pertanto, è possibile affermare che, in corso di SA, la perdita ossea si instaura rapidamente, coinvolge essenzialmente l'osso trabecolare e non può essere semplicisticamente attribuita alla rigidità e all'ipomobilità della colonna. Quanto all'interessamento dell'osso trabecolare, la maggior parte dei *trial* ha evidenziato che la compromissione è tanto maggiore quanto più elevata è l'attività di malattia e più lunga la sua durata.

I meccanismi patogenetici alla base della perdita ossea prevedono il coinvolgimento del sistema OPG/RANKL/RANK e del TNF- α , tuttavia appare sempre più evidente che l'azione di quest'ultima citochina sul rimodellamento scheletrico presenta, proprio nella SA, alcune peculiarità legate essenzialmente alla sua interazione con altri sistemi biologici coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi ossea.

La complicità più frequente dell'Op in corso di SA è rappresentata dall'evento fratturativo vertebrale, la cui frequenza è purtroppo sottostimata, verosimilmente in quanto il dolore da frattura viene spesso attribuito alla riacutizzazione della malattia di base.

Le fratture vertebrali si riscontrano maggiormente nei soggetti di età avanzata, con malattia grave e di lunga durata e le sedi più frequentemente interessate sono la parte intermedia della colonna dorsale e il tratto di passaggio dorso-lombare.

Ruolo del TNF- α

Il TNF- α è una citochina che si configura quale mediatore cruciale dell'immunoflogosi dell'AR e della SA: la sua inibizione terapeutica, infatti, determina un indiscutibile miglioramento dei segni e dei sintomi delle due malattie.

Indipendentemente dal suo specifico ruolo nell'infiammazione, il TNF- α esercita effetti rilevanti sull'osso e la sua iperespressione è coinvolta non solo nell'induzione delle tipiche erosioni, ma anche nella perdita generalizzata di massa ossea che si riscontra nelle artropatie infiammatorie: per questo motivo il TNF- α è considerato un importante punto di collegamento tra l'infiammazione cronica e la perdita ossea.

A livello cellulare, il TNF- α compromette l'osso inibendo la funzione osteoblastica e stimolando la formazione di OC. Quest'ultima attività è di particolare rilievo anche per lo sviluppo di erosioni, in quanto è stato dimostrato che in corrispondenza dei processi erosivi di soggetti affetti da AR è documentabile un'abbondante concentrazione di cellule osteoclastiche [5].

Il TNF- α regola la differenziazione e la funzione osteoclastica principalmente promuovendo l'osteoclastogenesi attraverso l'espressione di RANKL e di *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) e lo stimolo al reclutamento di cellule progenitrici dell'OC e alla loro differenziazione [6].

In letteratura figurano importanti contributi a dimostrazione degli effetti favorevoli svolti dalla terapia anti-TNF- α sulle erosioni ossee in modelli animali e sul metabolismo osseo di pazienti con AR [7,8]. Le evidenze disponibili inducono infatti a ritenere che la terapia anti-TNF- α sia in grado di contrastare efficacemente gli effetti deleteri sull'osso esercitati dalla citochina.

Sulla base dei dati raccolti fino a oggi è ragionevole ritenere che nell'AR il TNF- α

medi i suoi effetti sull'osso principalmente attraverso un'azione diretta sugli elementi cellulari precursori dell'OC, il reclutamento di precursori osteoclastici e l'up-regolazione dell'espressione di RANKL in tali cellule [6,9].

Meccanismi analoghi possono essere ipotizzati anche nella SA, pur dovendosi sottolineare che in questa malattia il ruolo proinfiammatorio svolto dalla citochina può spiegare l'inibizione della formazione ossea ma non, quanto meno da solo, i tipici processi di neoapposizione ossea [10].

Rassegna bibliografica

■ Adalimumab arresta la perdita ossea di pazienti con artrite reumatoide

Sulla base dei presupposti che l'Op nell'AR è particolarmente frequente e multifattoriale, che il TNF- α non solo è associato all'infiammazione, ma anche alla perdita ossea tipica dell'AR e che l'inibizione della citochina inibisce a sua volta la perdita ossea sistemica, è stato valutato se il trattamento con adalimumab possa esercitare effetti favorevoli sulla BMD [11].

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano anti-TNF- α impiegato per il trattamento dell'AR, somministrabile alla dose di 40 mg per via sottocutanea ogni due settimane.

La popolazione, studiata in aperto e prospetticamente, era costituita da 46 pazienti (37 donne e 9 uomini) affetti da AR in fase attiva (DAS28 $\geq 3,2$) nonostante la terapia con metotrexate (MTX) alla dose media settimanale di 19,1 mg. Il trattamento con adalimumab era effettuato alla dose convenzionale di 40 mg ogni due settimane e il MTX veniva mantenuto senza modificarne la posologia. Era consentito l'impiego di prednisone, purché a dosi giornaliere stabili e ≤ 10 mg nel mese precedente l'arruolamento, e di farmaci antiosteoporotici.

Le caratteristiche basali dei pazienti sono riportate nella Tabella 1.

Il protocollo di studio prevedeva la misurazione della BMD con metodica DEXA in corrispondenza della colonna lombare (L1-L4) e del collo femorale di sinistra prima dell'inizio del trattamento con il farmaco biologico e dopo 1 anno.

Dopo 12 mesi di trattamento non sono stati rilevati cambiamenti significativi dei valori medi della BMD rispetto a quelli medi basali in corrispondenza sia della colonna lombare sia del collo del femore sinistro (Tabella 2).

Più nel dettaglio, nei casi in cui la BMD del collo femorale aumentava era osservabile una possibile associazione, peraltro non statisticamente significativa, con una diminuzione dei valori della PCR. Inoltre, il concomitante uso di prednisone era associato a un aumento medio della BMD del collo femorale del 2,5% ($p=0,015$ vs i pazienti che non assumevano prednisone).

Dallo studio è infine emerso che il valore medio del DAS28 era mutato da 5,4 all'inizio dello studio a 3,4 alla settimana 52 ($p < 0,001$).

I risultati ottenuti confermano precedenti esperienze con altri agenti biologici inibitori del TNF- α secondo le quali l'inibizione della citochina esercita effetti favo-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale [11]

Caratteristica	Totale (n=46)
Demografia	
Età (anni)	51 (14)
Donne (%)	37 (80)
BMI (kg/m ²)	27,0 (5,9)
Stato della malattia	
Durata della malattia (mesi)	60 (da 36 a 142)
Malattia erosiva (%)	31 (67)
IgM-FR+ (%)	30 (65)
Anti-CCP+ (%)	32 (70)
DAS28	5,4 (1,1)
VES (mm/h)	19 (11-34)
PCR (mg/l)	7 (4-17)
Donne in menopausa (%)	19 (51)
Trattamenti	
Precedenti DMARD	4,1 (2,0)
Metotrexate (mg/settimana)	19,1 (6,9)
Prednisone (%)	13 (28)
Dosaggio di prednisone (mg/die)	12 (26)
Bisfosfonati (%)	8 (17)
Calcio (%)	13 (28)
Vitamina D (%)	12 (26)
Densità minerale ossea	
Colonna lombare	
BMD (g/cm ²)	0,96 (0,15)
T-score (DS)	20,82 (1,32)
Z-score (DS)	0,04 (1,23)
Collo del femore	
BMD (g/cm ²)	0,80 (0,16)
T-score (DS)	20,75 (1,32)
Z-score (DS)	0,19 (1,19)

revoli non solo sul danno osseo di tipo erosivo, ma anche su quello sistemico.

Anche se lo studio non è stato effettuato in doppio cieco e non è stato controllato con placebo, è comunque efficace nel dimostrare i differenti effetti sulla massa ossea dei DMARD (*disease-modifying antirheumatic drug*) sintetici e biologici: l'impiego dei primi, infatti, è associato a una progressiva perdita di osso [12].

I dati ottenuti, infine, sono in linea con precedenti osservazioni a sostegno di un effetto favorevole esercitato dai corticosteroidi, quando impiegati a basse dosi, sulla BMD di pazienti con AR, verosimilmente in rapporto alla specifica attività anti-infiammatoria [13]. Se è vero, infatti, che il prednisone può avere un impatto nega-

Tabella 2. Densità minerale ossea femorale e lombare al basale e dopo 1 anno [11]

	BMD T=0 Mediana IQR	Media (DS)	BMD T=1 anno Mediana IQR	Media (DS)	p
Collo del femore	0,795 (0,703-0,920)	0,798 (0,156)	0,798 (0,685-0,901)	0,800 (0,147)	ns
Colonna lombare	0,961 (0,850-1,070)	0,962 (0,150)	0,963 (0,845-1,070)	0,965 (0,155)	ns

IQR=*range* interquartile; ns=non significativo

tivo sulla BMD quando somministrato per lungo tempo e ad alte dosi, è altrettanto vero che non può essere escluso un suo effetto benefico sulla perdita ossea correlata all'infiammazione e da questa dipendente.

■ **Infliximab ha effetti favorevoli sulla BMD di pazienti con spondilite anchilosante**

Il coinvolgimento osseo in corso SA può essere di tipo anabolico-appositivo, che si manifesta con i sindesmofiti, o di tipo catabolico-riassorbitivo, rappresentato dalle erosioni.

Gli studi effettuati sui *marker* di rimodellamento osseo in corso di SA hanno prodotto finora risultati discordanti, verosimilmente perché effettuati in pazienti, fasi di malattia e corso di trattamenti non comparabili. Le ultime esperienze sembrano comunque confermare la correlazione da tempo dimostrata tra elevati livelli di *marker* di riassorbimento e infiammazione da una parte e di reattanti di fase acuta dall'altra [14].

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un'analisi della durata di 2 anni che ha valutato in soggetti con SA trattati con infliximab gli effetti esercitati dal farmaco sulla BMD e la relazione esistente tra BMD e *marker* di rimodellamento osseo e infiammazione [15]. L'ipotesi discussa nello studio prevedeva inoltre che al trattamento con infliximab potesse corrispondere un aumento della BMD.

Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto con tecnologia del DNA ricombinante e somministrabile con infusioni endovenose della durata di 2 ore. Nella SA la posologia è di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima somministrazione, seguiti da successive infusioni ogni 6-8 settimane.

I 279 pazienti (225 uomini e 54 donne) esaminati provenivano dallo studio multicentrico, randomizzato e controllato ASSERT (Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy) [16] e sono stati randomizzati, secondo un rapporto 3:1, a ricevere placebo o infliximab (5 mg/kg) alle settimane 0, 2, 6 e, successivamente, ogni 6 settimane. Alla settimana 24 i pazienti del gruppo pla-

cebo iniziavano il trattamento con infliximab secondo lo schema posologico applicato ai pazienti in trattamento attivo sin dall'inizio i quali, dalla settimana 36, venivano trattati con una dose di 7,5 mg/kg ogni 6 settimane. Lo studio prevedeva la determinazione della BMD con metodica DEXA in corrispondenza della colonna (L1-L4) e del femore all'inizio dello studio e dopo 24 settimane e 2 anni.

Le modificazioni percentuali della BMD rispetto al basale dopo 24 e 102 settimane sono riportate nelle Figure 1 e 2.

Alla settimana 24, i pazienti trattati con infliximab presentavano incrementi medi della BMD lombare (2,5%) e femorale (0,5%) significativamente superiori (rispettivamente $p < 0,001$, $p = 0,033$) a quelli del gruppo placebo, mentre gli aumenti percentuali medi della BMD lombare alla settimana 102 erano pari a 6,8% nel gruppo trattato con infliximab dall'inizio e 4,1% in quello trattato con il farmaco attivo dopo 24 settimane. Gli aumenti percentuali medi della BMD femorale alla settimana 102 erano pari rispettivamente a 1,8% e 0,9%.

Questo studio ha dimostrato che nei pazienti con SA trattati con infliximab per 2 anni si verificano incrementi significativi della BMD, documentabili sin dalla settimana 24 a livello lombare e femorale.

Gli aumenti della BMD nei pazienti con SA possono essere in parte attribuiti al processo osteoformativo che caratterizza la malattia e, nel dettaglio, ai sindesmofi-

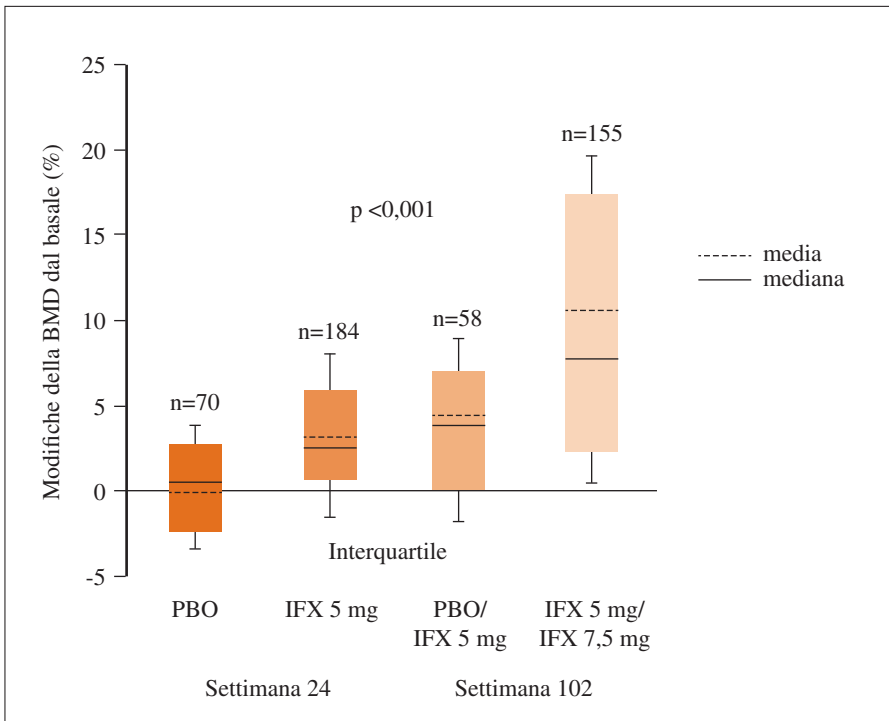


Figura 1. Modificazioni percentuali della BMD della colonna lombare (L1-L4) rispetto ai valori basali dopo 24 e 102 settimane. PBO=placebo; IFX=infliximab [15]

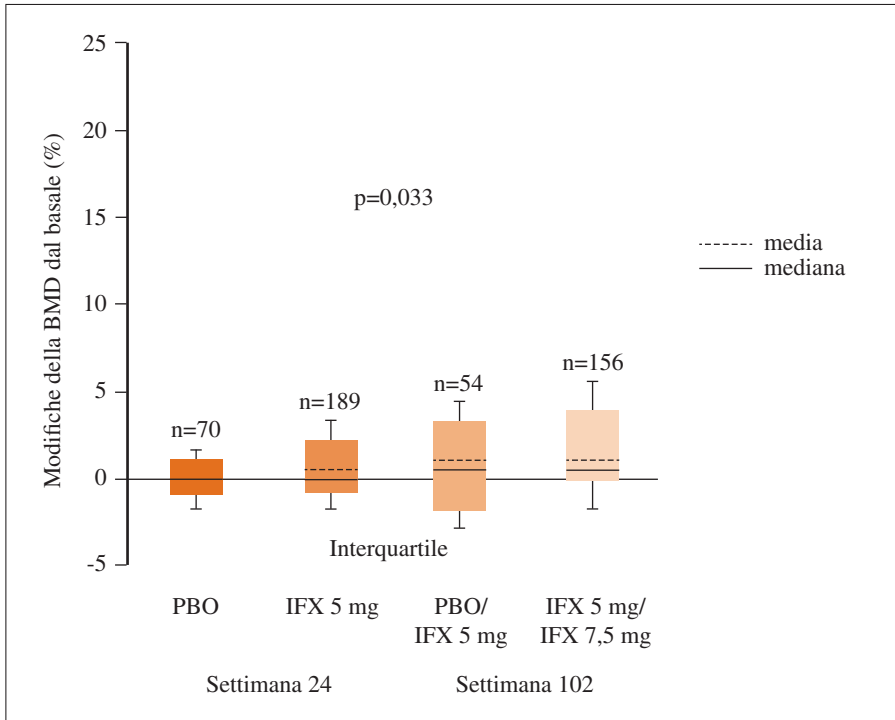


Figura 2. Modificazioni percentuali della BMD del femore rispetto ai valori basali dopo 24 e 102 settimane. PBO=placebo; IFX=infliximab [15]

ti. Al riguardo è interessante sottolineare che in questo studio i pazienti che avevano sviluppato sindesmofitosi presentavano modifiche della BMD simili a quelle dei soggetti che non andavano incontro a tale manifestazione; inoltre lo sviluppo di sindesmofitosi non rappresentava una variabile significativa associata ad alterazioni dei valori della BMD in sede lombare e femorale. Gli aumenti dei valori di BMD osservati pertanto sembrano essere essenzialmente correlati al trattamento anticitochinico.

■ Etanercept migliora la BMD e il contenuto minerale osseo nell'artrite idiopatica giovanile

Tra le più importanti complicanze dell'artrite idiopatica giovanile (AIG) figurano le interferenze negative sulla progressione della crescita e su massa e metabolismo ossei: tutto ciò determina una minore altezza rispetto alla media e un aumento del rischio di Op prematura [17,18].

Gli effetti negativi sullo scheletro associati all'AIG sono da attribuire principalmente all'infiammazione locale e sistemica, all'impiego di glucocorticoidi e al limitato esercizio fisico.

Le citochine pro-infiammatorie svolgono un ruolo cruciale nell'immunopatoge-

nesi dell'AIG, pertanto l'inibizione del TNF- α è in grado di controllare le manifestazioni cliniche della malattia [19].

Etanercept è un dimero di una proteina chimerica preparata tramite fusione del dominio extra-cellulare del recettore-2 del fattore di crescita tumorale umano (TNF-R2/p75) con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1.

Gli effetti del trattamento con etanercept sulla BMD e sul contenuto minerale osseo (BMC) di soggetti con AIG sono stati valutati in 16 pazienti con forma poliarticolare di malattia resistente al trattamento con MTX (al quale veniva aggiunto etanercept), mentre il gruppo di controllo era costituito da 8 pazienti con recente diagnosi della stessa forma di malattia e trattati con il solo MTX [20].

L'età media dei due gruppi era rispettivamente di 9 e 8 anni, la durata di malattia di 2,2 e 0,3 anni. La dose di MTX somministrata era di 10 mg/m² ogni 7 giorni, quella di etanercept di 0,4 mg/kg 2 volte la settimana. Le determinazioni della BMD e del BMC venivano effettuate al basale e dopo 12 mesi.

I risultati hanno evidenziato un aumento significativo della BMD (*Z-score* lombare) in entrambi i gruppi e un significativo incremento del BMC solo nel gruppo che praticava la terapia di combinazione MTX-etanercept (Tabella 3).

Questo studio prospettico, comparativo, non randomizzato, benché condotto in aperto e su un numero ridotto di casi, conferma che l'aggiunta di etanercept in pazienti con AIG poliarticolare resistente al trattamento con MTX esercita effetti favorevoli sulla BMD e sul BMC; è verosimile che tali effetti siano direttamente correlati all'efficace controllo clinico dell'attività di malattia, riconducibile all'inibi-

Tabella 3. Valori *Z-score* e BMC al basale, dopo 6 e 12 mesi nei pazienti che praticavano terapia di combinazione (MTX-etanercept) e in quelli trattati solo con MTX [20]

	Basale	Mese 6	p	Mese 12	p
Etanercept + MTX (n=10)					
<i>Z-score</i> lombare	-1,4 (-3,2; -0,1)	-1,1 (-2,9; -0,26)	0,06	-1 (-3,0; -0,43)	0,03
BMC (%)	2,6 (1,8; 3,3)	3,2 (2,4; 4,0)	0,007	3,2 (2,4; 3,5)	0,03
MTX (n=6)					
<i>Z-score</i> lombare	-1,5 (-2,1; 0,7)	-0,9 (-1,9; 1,0)	0,05	-1,1 (-1,7; 1,9)	0,03
BMC (%)	2,3 (1,7; 2,9)	2,2 (1,9; 3,0)	0,5	2,7 (2,0; 3,6)	0,1

zione del TNF- α e testimoniato dal miglioramento dell'indice clinimetrico ACR30 pediatrico.

Pertanto l'impiego di etanercept nei pazienti con forma poliarticolare di AIG risulta efficace non solo per il controllo dell'infiammazione ma anche per il recupero e il mantenimento della massa ossea.

Conclusioni

Il TNF- α è una citochina coinvolta nei processi infiammatori, nella risposta immunitaria e nel metabolismo osseo.

Recenti studi clinici hanno valutato il comportamento di alcuni *marker* del *turnover* osseo in pazienti trattati con anti-TNF- α e hanno dimostrato una significativa riduzione del riassorbimento osseo associata a un decremento dell'attività osteoclastica [8].

Studi radiologici altrettanto recenti hanno dimostrato significativi aumenti della BMD femorale e lombare in pazienti trattati con anti-TNF- α per patologie infiammatorie [21].

Uno studio sul topo ha evidenziato che la terapia sistemica anti-TNF- α previene la perdita ossea nell'animale secondo meccanismi differenti che comportano comunque una diminuzione del riassorbimento osseo [22].

L'inibizione farmacologica del TNF- α si prospetta, quindi, come una possibile modalità di trattamento dell'Op, segnatamente di quella associata a malattie reumatiche infiammatorie.

Bibliografia

1. Arron JR, Choi Y (2000) Bone versus immune system. *Nature* 408:535-536
2. Teitelbaum SL (2004) Postmenopausal osteoporosis, T cells, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1671-1672
3. Okada Y, Takeuchi N, Tomita K et al (1989) Immunolocalization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in rheumatoid synovioblasts (B cells): correlation with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 48:645-653
4. Sinigaglia L, Varena M, Girasole G, Bianchi G (2006) Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 32:631-658
5. Redlich K, Hayer S, Ricci R et al (2002) Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 110:1419-1427
6. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ et al (2004) RANK signalling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 19:207-213
7. Redlich K, Görtz B, Hayer S et al (2004) Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 164:543-555
8. Serio B, Paolino S, Sulli A et al (2006) Bone metabolism changes during anti-TNF- α therapy in active rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1069:420-427
9. Kitaura H, Sands MS, Aya K et al (2004) Marrow stromal cells and osteoclast precursor differentially contribute to TNF-alpha-induced osteoclastogenesis in vivo. *J Immunol* 173:4838-4846
10. Schett G, Landewé R, van der Heijde D (2007) Tumor necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis* 66:709-711
11. Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkstra MG et al (2009) Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 68:373-376
12. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L et al (2007) A 1-year case-control study in patients with rheu-

- matoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther* 9:R61
13. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR (2005) Reduced loss of hand bone density with prednisone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 165:1293-1297
 14. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I et al (1995) Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 54:556-559
 15. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A et al (2009) Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68:175-182
 16. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B et al (2008) Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis through 2 years. *Arthritis Rheum* 59:1270-1278
 17. Liem JJ, Rosenberg AM (2003) Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21:663-668
 18. Lien G, Flatø B, Haugen M et al (2003) Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: along-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 48:2214-2223
 19. Walsh NC, Gravalles EM (2004) Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol* 16:419-427
 20. Billiau AD, Loop M, Le PQ et al (2010) Etanercept improved linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 49:1550-1558
 21. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J (2005) Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 45:761-764
 22. Saidenberg-Kermanac'h N, Corrado A, Lemeiter D et al (2004) TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanisms in collagen-induced arthritis. *Bone* 35:1200-1207