

## 9. Bisfosfonati e spondiloartriti *Up-to-date 2005*

**Ignazio Olivieri, Angela Padula, Giovanni Peruz**  
*Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata,  
Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna  
delle Grazie di Matera, Contrada Macchia Romana, Potenza*

### Introduzione

Il gruppo delle spondiloartriti comprende la spondilite anchilosante primitiva, l'artrite reattiva e la sindrome di Reiter, l'artrite psoriasica, l'artrite associata alla colite ulcerosa e alla malattia di Crohn, e forme che, non rientrando in nessuna di tali entità, sono dette indifferenziate [1-7].

La sindrome SAPHO (*synovitis, acne, pustolosis, hyperostosis, osteitis*) ha manifestazioni comuni con le spondiloartriti e da alcuni Autori viene considerata parte dello spettro clinico di queste ultime [8]. L'anello di congiunzione sarebbe rappresentato dalla psoriasi, essendo la pustolosi palmo-plantare considerata una variante clinica di tale affezione [9].

I bisfosfonati, farmaci importanti nella terapia dell'osteoporosi e di altre malattie metaboliche dell'osso, sono stati impiegati con successo nelle spondiloartriti. Il razionale del loro impiego si basa sui seguenti punti: 1) nella spondilite anchilosante, sia a livello delle articolazioni sacroiliache, sia delle entesi, vi è flogosi dell'osso subcondrale che può essere evidenziata con la risonanza magnetica nucleare [1-7]; 2) i bisfosfonati hanno proprietà antinfiammatorie e si concentrano selettivamente dove vi è un aumentato turnover osseo [13].

Il primo studio sui bisfosfonati nella spondilite anchilosante è stato pubblicato da Maksymowych e coll. nel 1998 [14]. Sedici pazienti con malattia resistente alla terapia antiflogistica non steroidea sono stati trattati con 30-60 mg al mese di pamidronato per sei mesi. Sono stati osservati un miglioramento dell'attività di malattia misurata con il BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index*) e dell'indice metrologico BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), e una riduzione della VES, che si sono mantenuti anche nei tre mesi successivi alla sospensione della terapia.

Gli Autori, in un secondo studio, hanno trattato con pamidronato 9 pazienti con spondiloartrite (5 affetti da spondilite anchilosante, 3 da spondiloartrite indifferenziata e 1 da artrite reattiva) e che avevano un'artrite periferica in fase di attività, nonostante la terapia con FANS (farmaci antiflogistici non steroidei). Il farmaco è stato somministrato alla dose di 60 mg ai giorni 1, 2, 14, 28 e 56 [15]. La risonanza magnetica nucleare (RMN) con il gadolinio è stata utilizzata per documentare il miglioramento indotto dal farmaco. In questo studio, oltre al miglioramento delle manifestazioni cliniche e degli indici di flogosi, è stata osservata una marcata riduzione del segnale di risonanza magnetica dopo somministrazione del gadolinio a livello sinoviale e, soprattutto, nel midollo osseo.

Nel 2002 Maksymowych e coll. hanno pubblicato un terzo studio, questa volta randomizzato e controllato, nel quale sono stati paragonati due regimi di pamidronato: 60 mg e 10 mg al mese per 6 mesi [16]. L'elevata frequenza delle artralgie in corso di terapia con pamidronato non consente, infatti, di sperimentare il farmaco contro placebo. I 10 mg sono la dose minima alla quale compaiono le artralgie. Centottantaquattro pazienti con spondilite anchilosante attiva nonostante la terapia con FANS hanno partecipato allo studio. Al 6° mese l'end point primario, il BASDAI, presentava una riduzione del 34,5% nel gruppo 60 mg contro il 15% nel gruppo 10 mg.

I bisfosfonati sembrano essere molto utili per la loro capacità antinfiammatoria e la loro azione antiosteoclastica anche nella sindrome SAPHO [17-20]. Nel 2002 Guignard e coll. [19] hanno trattato 5 pazienti in fase di riacutizzazione con pamidronato. Quattro di essi hanno presentato un miglioramento del 50% del dolore misurato con la scala visuo-analogica e hanno potuto ridurre la dose del farmaco che stavano assumendo prima dell'inizio della nuova terapia.

## Rassegna bibliografica

### ■ Spondilite anchilosante e pamidronato: studio sull'efficacia clinica e sui marker biochimici del turnover osseo

Nel lavoro presentato da Cairns e coll. [21] gli autori hanno voluto verificare se nei pazienti con spondilite anchilosante in fase attiva pamidronato, oltre che efficace clinicamente, fosse in grado di far migliorare i marker biochimici del turnover osseo. Un miglioramento di tali marker aprirebbe, infatti, le porte a un'altra indicazione per l'uso dei bisfosfonati nella spondilite anchilosante: la prevenzione delle fratture da osteoporosi. Nella spondilite anchilosante vi è un'osteoporosi che compare nelle prime fasi di evoluzione della malattia e che rende ragione, insieme alla rigidità del rachide, dell'aumento di 6-8 volte del rischio di fratture vertebrali. La frequenza delle fratture vertebrali nei pazienti con spondilite anchilosante sarebbe compresa fra il 9 e il 18%.

Quindici pazienti con spondilite anchilosante severa e in fase di attività, nonostante la terapia con FANS, sono stati trattati con pamidronato per sei mesi. La dose, nel primo mese, è stata di 30 mg e, nei successivi, di 60 mg. BASDAI, BASMI, VES e PCR sono state eseguite all'inizio e alla fine dello studio. I marker biochimici del turnover osseo, determinati all'inizio e alla fine dello studio, sono stati: i telopeptidi terminali del collagene di tipo 1, l'osteocalcina e la fosfatasi alcalina ossea. Il BASDAI medio è migliorato passando da 6,8 a 5,75 ( $p=0,048$ ), mentre il BASMI medio non ha avuto un miglioramento significativo. Anche i valori medi dei due indici di flogosi hanno avuto un miglioramento significativo. I valori medi dei marker del turnover osseo sono migliorati significativamente: i telopeptidi C-terminali del collagene di tipo 1 sono passati da 1845 a 556,5 ng/l ( $p=0,001$ ), l'osteocalcina da 19,5 a 16,2 ng/ml ( $p=0,02$ ) e la fosfatasi alcalina ossea da 12,4 a 9,6  $\mu\text{g/l}$  ( $p=0,02$ ).

Le conclusioni dello studio sono state che i bisfosfonati sono in grado di modificare significativamente i marker del turnover osseo e potrebbero, perciò, essere utilizzati nella terapia dell'osteoporosi legata alla spondilite anchilosante.

## ■ Trattamento con pamidronato in bambini affetti da sindrome di SAPHO

Kerrison e coll. [22] nel lavoro presentato hanno illustrato la loro esperienza sull'uso di pamidronato in 7 bambini affetti da sindrome SAPHO visti fra il mese di gennaio 1996 e il dicembre 2003. L'età media alla diagnosi era di 11 anni (range 9-15) e la durata media di malattia era compresa tra 1 mese e 5 anni (Tabella 1). Tutti i bambini avevano una malattia resistente ai FANS e agli steroidi. Due di essi non avevano risposto neanche alla sulfasalazina e al metotrexato. L'osteite tipica della malattia è stata evidenziata con l'esame radiologico tradizionale, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica nucleare (RMN), la scintigrafia ossea e, quando possibile, anche con la biopsia ossea.

Pamidronato è stato somministrato alla dose di 1 mg/kg, fino a un massimo di 30 mg, per via endovenosa, una volta al dì per tre giorni consecutivi. La prima infusione ha avuto la durata di 6 ore e le successive di 4. I cicli successivi di pamidronato sono stati somministrati a distanza di tre mesi. L'intervallo è stato allungato quando il paziente era asintomatico. Il miglioramento clinico è stato definito come miglioramento dell'intensità del dolore e riduzione della frequenza delle recidive.

**Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio**

Paziente	Età alla diagnosi	Durata di malattia	Esami di imaging prima dello studio	Terapie precedenti
1	11	5 anni	TC, biopsia ossea	FANS
2	11	5 anni	TC, RMN, scintigrafia ossea, biopsia ossea	FANS, cortisonici, sulfasalazina, metotrexato
3	10	4 anni	Scintigrafia ossea metotrexato	FANS,
4	12	3 anni	TC, RMN, scintigrafia ossea, biopsia ossea	FANS, cortisonici
5	15	18 mesi	RMN, scintigrafia ossea	FANS
6	15	1 mese	RMN, scintigrafia ossea, biopsia ossea	FANS
7	9	4 mesi	RMN, biopsia ossea	FANS

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; RMN = risonanza magnetica nucleare;  
TC = tomografia computerizzata

La durata media dell'osservazione clinica dopo il primo ciclo di pamidronato è stata di 20 mesi (range 9-31).

Tutti i pazienti hanno mostrato un marcato miglioramento clinico in assenza di effetti collaterali (Tabella 2). Quattro bambini hanno avuto sintomi influenzali, cefalea o febbre alla prima infusione.

Le conclusioni dello studio sono che pamidronato è efficace e sicuro nella sindrome SAPHO a esordio giovanile e che è necessario in futuro l'esecuzione di uno studio controllato su un numero adeguato di pazienti.

**Tabella 2. Esiti della terapia con pamidronato**

Paziente	Risultati della terapia con pamidronato	Numero di cicli	Effetti collaterali
1	Miglioramento significativo del dolore e della tumefazione. Riduzione della dose del FANS. Importante miglioramento dell'attività fisica	2	Sintomi "influenzali" alla prima infusione
2	Miglioramento importante del dolore e dello stato di salute. Sospensione di steroidi e metotrexato. Nessuna riacutizzazione per 18 mesi	6	Sintomi "influenzali" alla prima infusione
3	Miglioramento importante del dolore e della tumefazione dopo la prima dose. Riacutizzazione dopo 3 mesi. Lunga remissione completa in seguito	6	
4	Regression del dolore dopo un mese. Dopo 2 mesi sospensione dello steroide. In completa remissione per 2 anni e mezzo con un ciclo annuale	3	
5	Regression della sintomatologia dopo la prima infusione. Remissione completa persistente	4	Cefalea persistente nel primo ciclo
6	Miglioramento della sintomatologia dopo un mese, ricomparsa dopo tre mesi	4	
7	Miglioramento del dolore e della mobilità dopo il primo ciclo, riacutizzazione dopo 5 mesi	2	Febbre dopo la prima dose

### ■ **Sindrome SAPHO e impiego del pamidronato**

In uno studio in aperto condotto su 10 pazienti Amital e coll. [23] hanno trattato con pamidronato i soggetti affetti da sindrome SAPHO resistente a FANS, corticosteroidi, colchicina, methotrexate, sulfasalazina e infliximab. Sei pazienti erano di sesso femminile e tre maschile. L'età media alla diagnosi di sindrome SAPHO era di 46 anni (range 26-68). Tutti avevano artrite periferica, interessamento dello scheletro assiale e lesioni iperostotiche, evidenziate con la scintigrafia ossea al tecnezio 99, alla parete anteriore del torace. Tutti presentavano un interessamento cutaneo sotto forma di acne, pustolosi palmo-plantare o psoriasi volgare. Due presentavano anche malattia di Crohn. Pamidronato è stato somministrato alla dose di 60 mg in infusione endovenosa della durata di un'ora. Una seconda infusione è stata eseguita dopo un mese, quando non vi è stata alcuna risposta e, dopo due mesi, quando la risposta è stata parziale. L'end point primario era la riduzione del 50% dell'intensità e della durata del dolore e la diminuzione del 50% del numero delle recidive.

Sei pazienti hanno avuto una remissione completa e tre un miglioramento parziale. Solo un paziente non ha risposto alla terapia. Due pazienti hanno avuto bisogno di 4 cicli del farmaco, uno di 3, 6 di uno e uno ha presentato una remissione completa dopo una

singola infusione. Tutti, tranne uno, mostrarono risultati anche sulle lesioni cutanee. La conclusione dello studio sono state che pamidronato è efficace sia sulle manifestazioni cutanee, sia su quelle scheletriche e articolari della sindrome SAPHO.

### Bibliografia

1. Moll JMH et al (1986) Seronegative spondylarthritides. In: Scott JT (ed) Copeman's textbook of the rheumatic disease. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, pp 723-744
2. Khan MA et al (1990) A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 20:107-113
3. Khan MA et al (1990) Undifferentiated spondyloarthropathies. In: Khan MA (ed) Ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp 657-664
4. Zeidler H et al (1992) Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 18:187-202
5. Amor B et al (1990) Critères de classification des spondylarthropathies. *Revue Rhum Maladies Ostéoartic* 57:85-89
6. Dougados M et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218-1227
7. Olivieri I et al (2002) Seronegative spondylarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16:723-739
8. Khan MF et al (1994) The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 333-362
9. Maugars Y et al (1995) SAPHO syndrome: a follow-up study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. *J Rheumatol* 22: 2135-2141
10. Maksymowich WP (2000) Ankylosing spondylitis – At the interface of cartilage and bone. *J Rheumatol* 27:2295-2301
11. Braun J et al (1994) Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 37:1039-1045
12. McGonagle D et al (1998) Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 41:694-700
13. Pennanen N et al (1995) Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  secretion from RAW 264 cells *in vitro*. *Pharm Res* 12:916-922
14. Maksymowich WP et al (1998) An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 25:714-717
15. Maksymowich WP et al (2001) Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 28:144-155.
16. Maksymowich WP et al (2002) A six-month randomized, controlled, double-blind, dose response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of NSAID-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 46:766-782
17. Courtney PA et al (2002) Treatment of SAPHO with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 41:1196-1198
18. Marshall H et al (2002) Pamidronate: a novel treatment for the SAPHO syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 41:231-233
19. Guignard S et al (2002) Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine* 69:392-396
20. Kopterides P et al (2004) Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum* 50:2970-2973
21. Cairns AP et al (2005) An open study of pulse pamidronate in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 64:338-339
22. Kerrison C et al (2004) Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 43:1246-1251
23. Amital H et al (2004) SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 43:650-661