

## 13. BISFOSFONATI E SPONDILOARTRITI

### *Up-to-date 2007*

**Ombretta Viapiana, Davide Gatti, Maurizio Rossini**  
*Riabilitazione Reumatologica, Dipartimento di Scienze Biomediche  
e Chirurgiche, Università di Verona*

### Introduzione

Il gruppo delle spondiloartriti comprende la spondilite anchilosante, l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, l'artrite associata alle malattie infiammatorie intestinali (retocolite ulcerosa o morbo di Crohn) e altre forme che sfuggono a criteri classificativi specifici e che vengono chiamate indifferenziate [1].

La terapia è differente a seconda del tipo di spondiloartrite e va dalla terapia antinfiammatoria (particolarmente efficace nella spondilite anchilosante e nell'artrite reattiva), ai farmaci di fondo o DMARD (nell'artrite psoriasica) fino, più recentemente e nei casi refrattari alle suddette terapie, al trattamento con farmaci anti-TNF $\alpha$ .

I bisfosfonati, farmaci diffusamente utilizzati nella terapia dell'osteoporosi e di altre malattie metaboliche ossee, sono stati impiegati con beneficio nel trattamento di alcune forme di spondiloartrite, anche se i dati a disposizione sono ancora piuttosto esigui.

Il razionale all'utilizzo dei bisfosfonati nella terapia delle spondiloartriti si basa da un lato sulla supposta azione antinfiammatoria dei bisfosfonati stessi e dall'altro sulla loro capacità di accumularsi nelle aree a maggior *turnover* osseo e di inibire le erosioni ossee.

I bisfosfonati hanno dimostrato di avere *in vitro* un'azione indiretta sulle citochine infiammatorie (induzione dell'apoptosi e soppressione della produzione di citochine proinfiammatorie) [2,3]. Inoltre, in modelli murini per l'artrite reumatoide, si è evidenziata la capacità di queste molecole di prevenire le erosioni ossee [4].

Per quanto riguarda le spondiloartriti, in alcune di esse, come la spondilite anchilosante, è stato documentato un aumento dei *marker* del *turnover* osseo, con presenza di fenomeni erosivi che risulterebbero alla base del processo spondilítico. Inoltre le lesioni patognomoniche della malattia (sacroileite, spondilite, entesite), che si presentano alla risonanza magnetica nucleare come aree di aumentato segnale per la presenza di edema osseo [5,6], risultano ipercaptanti alla scintigrafia ossea, che come è noto viene eseguita con bisfosfonati marcati. L'edema dell'osso subcondrale rappresenta l'aspetto di *imaging* riscontrabile più precocemente e corrisponde, come dimostrato dall'esame istologico, all'infiammazione del tessuto sottostante [7]. I bisfosfonati avrebbero quindi la capacità di concentrarsi elettivamente e di esprimere la propria attività proprio nelle aree interessate dal processo flogistico e quindi a elevato *turnover* osseo.

Negli ultimi anni sono stati pertanto avviati vari studi pilota per verificare l'efficacia dei bisfosfonati nella spondilite anchilosante [8,9] e nelle spondiloartriti in generale [10]. Si tratta di casistiche limitate, che hanno peraltro messo in evidenza la capacità dei bisfosfonati, in questo caso di pamidronato, nel migliorare l'attività di malattia (misurata con il BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) e l'indice metrologico BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). In uno di questi studi è stata anche osservata una marcata riduzione dell'edema osseo alla risonanza magnetica nucleare [10].

Il primo studio randomizzato e controllato sull'uso dei bisfosfonati nella spondilite anchilosante è stato pubblicato nel 2002 e riguarda 84 pazienti con malattia in fase attiva (BASDAI >4) che sono stati trattati con pamidronato [11]. Nel braccio in trattamento attivo è stato somministrato pamidronato 60 mg/mese per un periodo di 6 mesi. Nell'altro braccio i pazienti sono stati trattati con 10 mg/mese di pamidronato, dose priva di effetti terapeutici, ma in grado di produrre la cosiddetta reazione di fase acuta (sintomatologia caratterizzata da iperpiressia, artralgie e mialgie) che può verificarsi dopo la prima somministrazione di aminobisfosfonati, e quindi in grado di mantenere la cecità dello studio [12]. In questo *trial* si è osservato un *trend* al miglioramento a 3 mesi che è risultato significativo all'analisi a 6 mesi, con riduzione di BASDAI (del 34,5%) BASFI e BASMI. Le variazioni di VES e PCR non sono risultate significative nei due gruppi.

## Rassegna bibliografica

### ■ **Trattamento della spondilite anchilosante con pamidronato: studio clinico in aperto**

In questo studio [13] Grover e coll. hanno valutato l'effetto di pamidronato (60 mg/mese per 6 mesi, infusi in 4 ore) in 21 pazienti affetti da spondilite anchilosante in fase attiva refrattari alla terapia antinfiammatoria.

Sono stati valutati gli effetti del farmaco sulla base degli *endpoint* già definiti dal Gruppo europeo per lo studio delle spondiloartriti (criteri ASAS): BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, indice composito che valuta le capacità funzionali del paziente), VAS del dolore, valutazione dello stato globale di salute su scala analogica, grado di rigidità (valutato attraverso alcuni *item* del BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index], indice dell'attività di malattia). In questo studio è stato osservato un miglioramento di almeno il 20% di questi *endpoint* (risposta ASAS 20) solo nel 19% dei pazienti. Nessuno ha ottenuto miglioramenti superiori al 40% (risposta ASAS 40) (Figura 1).

### **Commento**

Questi risultati sono molto differenti da quanto osservato da Maksymowych [11], che aveva documentato al contrario un miglioramento statisticamente significativo del trattamento dopo 6 mesi e una risposta ASAS 20 nel 60% dei pazienti.

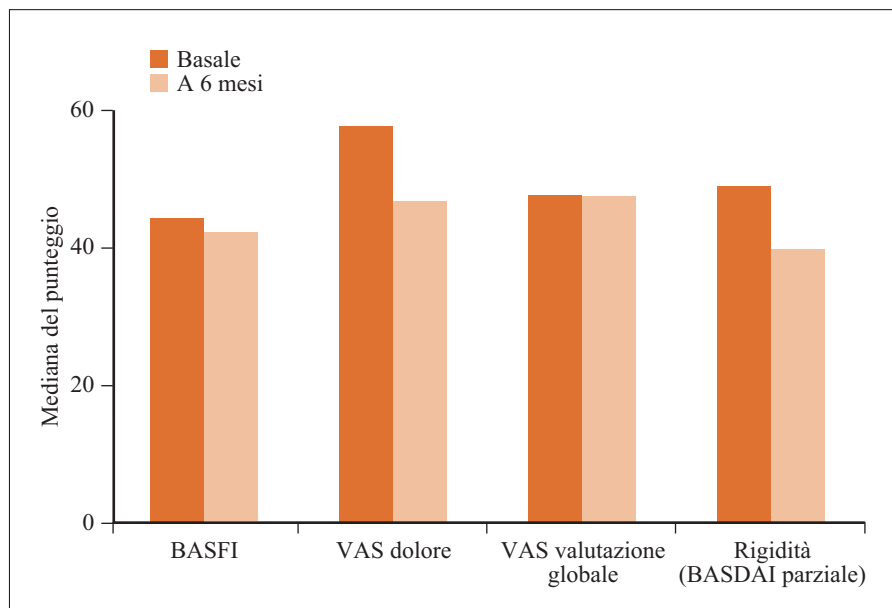


Figura 1. Variazione nei differenti domini della valutazione ASAS dopo 6 mesi di trattamento con pamidronato [13]

I risultati apparentemente contrastanti ottenuti nei diversi studi che hanno valutato l'uso dei bisfosfonati nella spondilite anchilosante sono dovuti a vari motivi. *In primis* vanno considerati la differenza tra le due casistiche, la numerosità del campione (84 nello studio di Maksymowych vs 21 pazienti nello studio di Grover) e il diverso stadio di malattia.

Nello studio di Maksymowych venivano trattati pazienti con malattia in fase attiva (intesa a livello internazionale come un BASDAI  $\geq 4$ ) e con una durata media di malattia di 15,2 anni. In questo studio invece sono stati trattati pazienti con una durata di malattia inferiore (9,2 anni) e non si è precisato il grado di attività della malattia. Viene infatti riportato il valore dei parametri che rientrano nella valutazione ASAS, ma non del BASDAI.

### ■ Studio clinico in aperto su 35 pazienti affetti da spondiloartrite attiva: effetto transitorio della terapia intermittente con pamidronato

In questo studio [14] sono stati valutati 35 pazienti affetti da spondiloartrite e trattati con pamidronato 60 mg/mese per 6 mesi. È stata osservata una progressiva riduzione del BASDAI che è risultata statisticamente significativa al 3° mese di trattamento ( $p=0,01$ ). Un miglioramento del BASDAI superiore al 50% è stato documentato nel 22% dei casi a 3 mesi e nel 17% dei casi a 6 mesi. L'effetto tuttavia tendeva a perdersi rapidamente dopo la sospensione del trattamento. Non sono state osservate variazioni significative del BASFI e degli indici di flogosi. Non è stato rilevato alcun miglioramento sulle artriti periferiche.

## Commento

I risultati apparentemente contrastanti ottenuti nei diversi studi dipendono, come già detto, oltre che dalle dimensioni della casistica anche dalle caratteristiche della popolazione esaminata.

In questo studio sono stati arruolati pazienti affetti da altre forme di spondiloartrite oltre che da spondilite anchilosante: 2 con spondiloartrite associata a malattia infiammatoria intestinale, 3 con artrite psoriasica e 4 con artrite periferica. Sei pazienti sono usciti dallo studio per mancanza di efficacia. È possibile inoltre che l'efficacia dei bisfosfonati sia differente a seconda dell'espressione clinica della malattia: potrebbero essere più efficaci sulle manifestazioni assiali (come si verifica nella spondilite anchilosante) e risultare attivi in misura inferiore su quelle periferiche, più tipiche delle altre forme di spondiloartrite.

### ■ Spondilite anchilosante e osteoporosi

Una delle complicanze della spondilite anchilosante è l'osteoporosi. Questo lavoro [15] presenta una revisione dello stato dell'arte sul problema.

I pazienti affetti da spondilite anchilosante mostrano un numero di fratture vertebrali significativamente superiore rispetto alla popolazione generale di pari sesso ed età. La prevalenza delle fratture vertebrali varia, a seconda delle casistiche, dal 4 al 18%.

Dal punto di vista densitometrico è stata descritta in vari studi una perdita di massa ossea (con livelli di osteopenia o di osteoporosi) a livello sia vertebrale sia femorale spesso già nelle fasi precoci della malattia. Tuttavia gli studi che hanno valutato la BMD e la presenza di fratture non hanno trovato un'associazione tra i due eventi.

La riduzione della massa ossea, pur non essendo una caratteristica costante nei pazienti affetti da spondilite anchilosante, viene comunque ritenuta il determinante maggiore delle fratture vertebrali.

La prevalenza di osteopenia-osteoporosi varia a seconda delle casistiche in quanto le popolazioni studiate non sono omogenee. In alcuni casi si tratta di donne in post-menopausa, in altre di maschi, in altre di soggetti giovani. Anche gli anni di malattia e l'attività della malattia stessa possono ovviamente variare. Altre problematiche sono legate al sito di misurazione. La DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*) vertebrale in proiezione antero-posteriore può essere infatti inficiata dalla severa cifosi (che impedisce il corretto posizionamento del paziente) o dalla presenza di sindesmofiti e calcificazioni del ligamento longitudinale anteriore (che vengono incluse nell'analisi in antero-posteriore e determinano una sovrastima del dato). Per quanto riguarda il femore (che, non essendo colpito specificamente dalla malattia spondilitica, potrebbe rappresentare il sito di misurazione ideale), sono state osservate riduzioni significative rispetto ai soggetti di controllo a livello di tutti i siti femorali. La massa ossea femorale è particolarmente ridotta proprio nei pazienti con malattia vertebrale più avanzata e con elevato numero di sindesmofiti.

Sono molti i fattori che possono essere chiamati in causa nel determinismo della perdita di massa ossea: i trattamenti farmacologici, la riduzione della mobilità e dell'attività fisica.

Un ruolo importante sarebbe inoltre svolto dallo stato infiammatorio. Il TNF $\alpha$ , citochina chiave nel processo flogistico spondilite, ha un ruolo essenziale anche nell'attivazione del legame tra RANK e RANKL a livello dell'osteoclasto. Una iper-espressione del TNF $\alpha$ , come avviene nelle fasi di attività di malattia, potrebbe determinare una iperattivazione delle cellule osteoclastiche e conseguentemente la perdita di massa ossea. A conferma di questa ipotesi, sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che mostrano come la densità ossea sia ridotta prevalentemente nei soggetti con malattia attiva. Per quanto riguarda i *marker* di *turnover* osseo, sono stati osservati la riduzione dei livelli di osteocalcina (*marker* di neoformazione) e l'aumento del DPD e del CTX tipo I (*marker* di riassorbimento).

## Commento

Il problema dell'osteoporosi viene generalmente considerato di secondaria importanza nella spondilite anchilosante. L'attività di malattia e lo stato funzionale e infiammatorio rivestono infatti un ruolo preponderante nella gestione del paziente e nelle scelte terapeutiche del medico.

Vista però la prevalenza del fenomeno e considerata la giovane età dei pazienti, è importante che venga eseguito un monitoraggio periodico della massa ossea. In tale ottica un approccio terapeutico con bisfosfonati potrebbe essere particolarmente interessante, in quanto potenzialmente in grado di agire contemporaneamente sull'attività di malattia e sulla perdita di massa ossea.

## Bibliografia

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al (1991) The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 34:1218-1227
2. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkinen J (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
3. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al (1998) Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13:581-589
4. Muller K, Wiesenberg I, Jaeggi K, Green JR (1998) Effects of the bisphosphonate zoledronate on bone loss in the ovariectomized and in the adjuvant arthritic rat. *Arzneimittelforschung* 48:81-86
5. Maksymowych WP, Lambert RG (2007) Magnetic resonance imaging for spondyloarthritis – avoiding the minefield. *J Rheumatol* 34:259-265
6. Braun J, Sieper J, Bollow M (2000) Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol* 19:51-57
7. Muche B, Bollow M, Francois RJ et al (2003) Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 48:1374-1384
8. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S et al (1998) An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 25:714-717
9. Haibel H, Braun J, Maksymowych WP (2002) Bisphosphonates - targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 20[Suppl. 28]:162-166
10. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS et al (2001) Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 28:144-155
11. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA 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 nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 46:766-773

12. Adami S, Zamberlan N (1996) Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 14:158-170
13. Grover R, Shankar S, Aneja R et al (2006) Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open label study. *Ann Rheum Dis* 65:688-689
14. Toussirot E, Le Huede G, Lohse A et al (2006) Transient efficacy of pulse pamidronate treatment in active spondylarthropathies: an open study of 35 cases. *Clin Exp Rheumatol* 24:348
15. Ardizzone M, Javier RM, Kuntz JL (2006) Ankylosing spondylitis and osteoporosis. *Rev Med Interne* 27:392-399