

14. BISFOSFONATI E ARTRITE REUMATOIDE

Up-to-date 2007

Maurizio Rossini, Ombretta Viapiana, Luca Idolazzi
*Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche,
Università di Verona*

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) rappresenta un tipico prototipo di artrite infiammatoria nella quale l'infiammazione si associa a una progressiva distruzione della matrice cartilaginea e ossea. Sono descritte tre forme principali di perdita ossea. La prima è caratterizzata dalle erosioni periarticolari, osservabili all'interfaccia tra il panno sinoviale e il tessuto osseo, a livello sia corticale sia subcondrale. La seconda è caratterizzata da perdita ossea adiacente alle articolazioni infiammate e spesso precede la comparsa delle erosioni. Infine è noto che l'AR si associa a osteopenia generalizzata, a livello sia appendicolare sia assiale, cui consegue un aumento del rischio di frattura. Gli osteoclasti hanno un ruolo primario nelle erosioni focali nell'AR e in effetti sono stati descritti sia nell'interfaccia tra panno sinoviale e osso sia in quella tra osso subcondrale e spazio midollare. Si riconoscono per alcune caratteristiche fenotipiche, quali la presenza di fosfatasi acida tartrato-resistente, catepsina K e recettori per la calcitonina. Numerose sono le citochine identificate nel panno sinoviale responsabili dell'induzione degli osteoclasti (Figura 1). In modelli animali di artrite

- Interleuchina 1 alfa e beta
- Interleuchina 6
- Interleuchina 11
- Interleuchina 15
- Interleuchina 17
- Prostaglandina E2
- *Monocyte colony-stimulating factor* (M-CSF)
- *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α)
- *Parathyroid hormone-related peptide* (PTHrP)
- *Receptor activator of Nf-kbeta* (RANKL)

Figura 1. Fattori inducenti gli osteoclasti riscontrati nel panno sinoviale

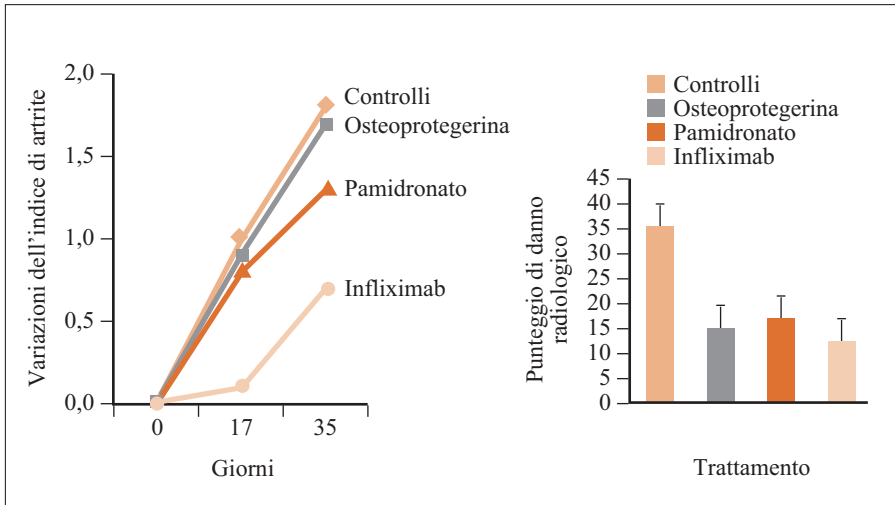


Figura 2. Effetti di diversi inibitori degli osteoclasti sugli indici di flogosi e sulle erosioni articolari mediate dal TNF-alfa in ratti transgenici [2]

gli osteoclasti hanno mostrato di essere i principali responsabili delle erosioni ossee: in effetti, nei ratti senza osteoclasti a causa della delezione del RANKL, fattore chiave della loro differenziazione, non si osservano erosioni nonostante la presenza di infiammazione [1], anche esasperata come nei ratti transgenici caratterizzati da una sovraespressione del gene per il TNF-alfa [2].

Proprio usando i bisfosfonati, potenti inibitori dell'attività osteoclastica, si sono avute ulteriori evidenze sul ruolo primario degli osteoclasti nella patogenesi delle erosioni ossee in corso di artrite infiammatoria. La somministrazione di pamidronato a ratti transgenici caratterizzati da una sovrapproduzione di TNF-alfa si è associata a una significativa riduzione delle erosioni focali, nonostante la presenza di infiammazione, e questo effetto è risultato analogo a quello osservabile in seguito alla somministrazione di osteoprotegerina o di anti-TNF [2] (Figura 2). Analogamente, è stato osservato che la somministrazione di un altro aminobisfosfonato, zoledronato, determina una riduzione dell'80% degli indici di erosione ossea [3] in un modello animale di ratti con artrite collagene-indotta, e di oltre il 90% in ratti transgenici produttori di TNF-alfa umano [4], nonostante l'assenza di significativi effetti sui segni di flogosi (Figura 3). Questi risultati inducono pertanto a ritenere che la differenziazione e l'attività degli osteoclasti rappresentino bersagli utili di un trattamento farmacologico atto perlopiù a prevenire la comparsa di erosioni ossee in corso di artrite reumatoide.

L'osteopenia periarticolare, descritta già in fase precoce di AR e che in molti casi precede la comparsa delle erosioni, è spesso associata a sinovite attiva ed è caratterizzata da una condizione di aumentato *turnover* osseo, dove la neoformazione, seppure aumentata, non riesce a compensare l'incremento del riassorbimento osseo. Alla perdita ossea periarticolare mediata dall'iperattività osteoclastica contribuiscono anche le citochine locali dell'infiammazione, l'ipervascolarizzazione della sinovia adiacente e l'immobilizzazione dell'articolazione.

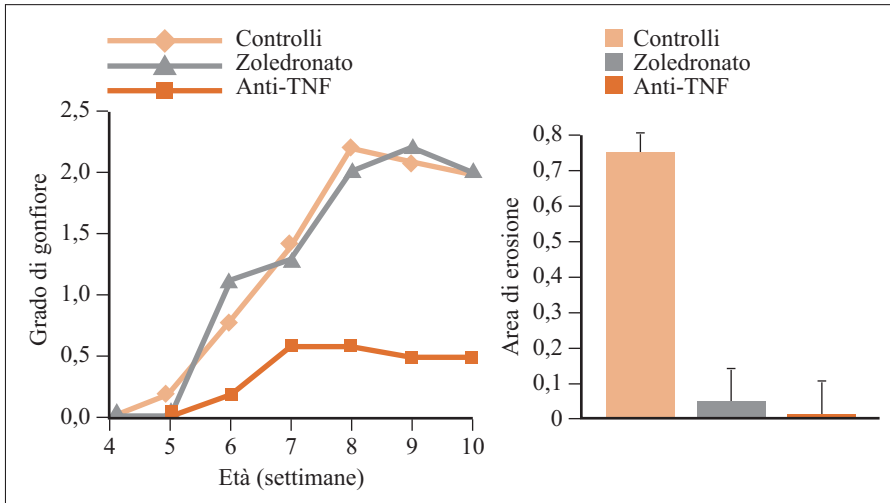


Figura 3. Effetti di zoledronato e degli anti-TNF sui segni di flogosi e sulle erosioni ossee in ratti transgenici [4]

Anche nella patogenesi dell'osteoporosi sistemica in corso di AR, condizionata da numerosi cofattori quali l'età, l'indice di massa corporea, lo stato menopausale, la ridotta mobilità, l'attività di malattia e i trattamenti farmacologici (*in primis* i corticosteroidi), ha un ruolo la prevalenza assoluta o relativa del riassorbimento osseo rispetto alla neoformazione. In realtà studi istomorfometrici condotti in pazienti affetti da AR hanno generalmente indicato, anche in assenza di un trattamento steroideo, una riduzione dell'attività di neoformazione ossea piuttosto che un aumento del riassorbimento. Tuttavia studi più recenti effettuati con i *marker* di laboratorio di *turnover* osseo hanno evidenziato un patologico aumento del riassorbimento osseo nelle forme più attive di malattia o in seguito al trattamento con corticosteroidi [5,6], e in modelli animali transgenici di artrite è stato riportato un aumento dell'attività osteoclastica. Nei ratti transgenici iperproduttori di TNF-alfa, oltre alle erosioni focali, è stata descritta una condizione di osteoporosi sistemica, prevenibile con la somministrazione di potenti antiassorbitivi quali osteoprotegerina [7,8] o zoledronato [4].

Il razionale dell'impiego dei bisfosfonati nella gestione perlomeno della componente ossea dell'AR risulta pertanto sostenuto dal ruolo patogenetico rilevante svolto dal loro *target*, l'osteoclasto, e dal fatto che questi farmaci potrebbero contemporaneamente prevenire le complicanze scheletriche focali e sistemiche. Tuttavia le esperienze cliniche preliminari sono ancora limitate. In uno studio la somministrazione di clodronato in forma liposomiale e per via intra-articolare ha determinato la deplezione della componente macrofagica e la riduzione dell'espressione delle molecole di adesione nella membrana sinoviale [9]. La somministrazione di etidronato, clodronato, pamidronato o alendronato ha fornito risultati contraddittori sui segni clinici di infiammazione (Figura 4). La maggioranza degli studi ha invece dimostrato che, comprensibilmente anche in pazienti affetti da AR, la somministra-

😊	☹️
<ul style="list-style-type: none"> • Pamidronato <i>Eggelmeijer F et al J Rheumatol 1994; 21:2016-2020</i> • Alendronato <i>Cantatore FP et al J Rheumatol 1999; 26:2318-2323</i> • Neridronato 25 mg <i>Mazzantini M et al Aging Clin Exp Res 2002; 14:197-201</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Pamidronato <i>Ralston SH et al Ann Rheum Dis 1989; 48:396-399</i> <i>Van Offel JF et al Clin Exp Rheumatol 2001; 19:13-20</i> <i>Lodder MC et al J Rheumatol 2003; 30:2080-2081</i> • Clodronato <i>Valleala H et al Inflamm Res 2001; 50:598-601</i>

Figura 4. Effetti dei bisfosfonati sull'attività di malattia in base ai dati della letteratura

zione di bisfosfonati, sia *per os* sia per via parenterale, è in grado di prevenire la perdita sistemica di massa ossea (Figura 5), in maniera più efficace rispetto al solo trattamento con calcio e vitamina D o a quello con calcitonina [10]. È stata inoltre riportata una interessante diminuzione, oltre che dei *marker* di *turnover* osseo, anche degli indici laboratoristici di distruzione cartilaginea, indice di possibili effetti indiretti dell'utilizzo dei bisfosfonati sul versante cartilagineo. Sinora è risultata invece insufficiente la dimostrazione della capacità dei bisfosfonati di prevenire le lesioni ossee focali in pazienti affetti da AR, anche se recenti segnalazioni indicherebbero questa possibilità almeno per i più potenti aminobisfosfonati.

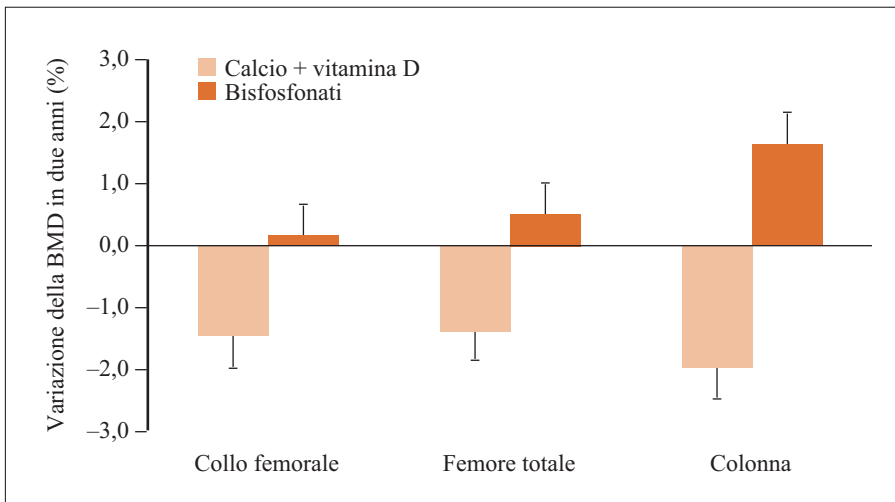


Figura 5. Effetti densitometrici dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi sistemica e da corticosteroidi in pazienti affetti da AR (Da: Haugeberg G et al *Arthritis Rheum* 2002; 46:1720-1728)

Rassegna bibliografica

■ La correlazione tra erosione articolare, osteoporosi sistemica e attività di malattia nei pazienti affetti da AR

Scopo di questo studio [11] era valutare la correlazione esistente tra gli indici di attività di malattia, il grado delle erosioni articolari e l'osteoporosi sistemica in pazienti affetti da AR. Sono stati indagati 51 pazienti con radiografia della mano (valutata con il metodo di Larsen, con quello di Sharp e con il rapporto carpo/metacarpale) e densitometria (BMD) vertebrale, femorale e del polso; l'attività di malattia è stata determinata con il questionario sullo stato di salute (HAQ), una scala visivo-analogica, la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C-reattiva (PCR) e il fattore reumatoide (FR).

Gli indici radiologici che mostrano il grado di erosione e la riduzione dello spazio articolare sono apparsi correlati con la durata della malattia e la compromissione dello stato di salute, ma non con gli indici laboratoristici di attività di malattia.

Dal punto di vista densitometrico i pazienti sono risultati più osteopenici rispetto ai controlli solo a livello del femore e del polso, confermando il già noto maggiore coinvolgimento, in termini densitometrici, delle sedi appendicolari rispetto a quelle assiali nei pazienti affetti da AR. Sono state riportate correlazioni significative tra l'HAQ, gli *score* di Larsen e Sharp e la BMD al terzo e medio distale del radio. La BMD di tutte e tre le sottoregioni della densitometria del polso (compresa l'ultradistale) era correlata con la PCR, mentre i valori densitometrici vertebrali e femorali non sono risultati in relazione con alcuno dei parametri clinici di attività di malattia.

Commento

I risultati di questo studio confermano la rilevanza dell'osteoporosi periarticolare nella popolazione considerata e la sua correlazione con il grado delle lesioni radiografiche tipiche dell'AR e con alcuni indicatori clinici di malattia, in particolare la PCR; probabilmente la valutazione densitometrica della sottoregione ultradistale del radio risente di una minore accuratezza conseguente alle tipiche alterazioni focali. Tenuto conto di ciò, viene comunque riconosciuto alla densitometria del polso un significato clinico nella diagnosi precoce e nel *follow-up* dell'artrite reumatoide. L'osteoporosi sistemica, in particolare nei pazienti affetti da AR, è condizionata da un maggior numero di cofattori, che probabilmente non consentono di cogliere significative correlazioni con il grado di malattia in casistiche ridotte come quella reclutata in questo studio. Il lavoro peraltro conferma indirettamente i limiti degli attuali indicatori di attività di malattia nel predire il grado delle più importanti lesioni radiografiche in corso di AR, evidenziando la necessità di parametri, non necessariamente solo di infiammazione, e/o di indagini di *imaging* più adeguati.

■ Il rapporto tra osteoprotegerina (OPG) e RANKL circolanti predice il successivo danno articolare nell'AR in fase precoce

È nota la presenza degli osteoclasti nell'area di invasione del panno sinoviale e nelle erosioni ossee sia in modelli animali di artrite sia in pazienti affetti da AR. Il RANKL

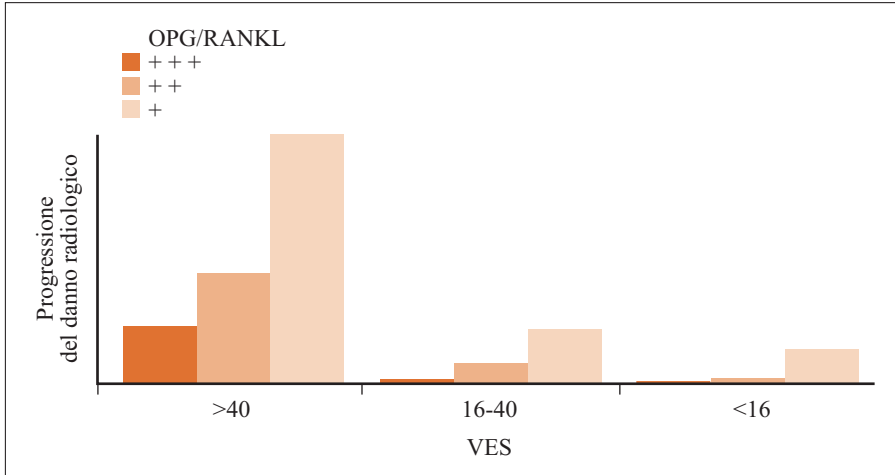


Figura 6. Effetti della flogosi e del rapporto osteoprotegerina/RANKL sulla progressione del danno radiologico [12]

e il suo antagonista recettoriale, l'OPG, svolgono un ruolo chiave nel controllo del *turnover* osseo e nelle malattie associate a osteolisi, tra le quali l'AR. In particolare il riassorbimento osseo è regolato dalle concentrazioni locali di RANKL e OPG, e specificamente dal loro rapporto. Livelli aumentati sia di RANKL sia di OPG sono stati descritti nelle articolazioni e nel siero di pazienti affetti da AR, ma il loro significato clinico non è ancora noto.

In questo studio [12] si è voluta mettere alla prova l'ipotesi che il rapporto dei livelli sierici di OPG e RANKL, possibile espressione dell'attivazione osteoclastica, sia correlato negativamente con la progressione del danno osseo, indipendentemente dall'infiammazione. A questo scopo si è tentato di valutare la correlazione della progressione a 5 anni del danno articolare con i livelli sierici basali di OPG e RANKL e i livelli medi della VES nel primo anno dalla diagnosi di AR in 92 pazienti.

È stato osservato che la VES e il rapporto OPG/RANKL effettivamente predicono in maniera indipendente la progressione del danno articolare nei successivi 5 anni. In particolare la progressione delle lesioni è risultata maggiore nei pazienti con VES elevata e basso rapporto OPG/RANKL (Figura 6) e viceversa.

Commento

Questo studio sembra confermare clinicamente le osservazioni su modelli animali di artrite che indicherebbero come la progressione radiografica delle lesioni ossee dipenda sia dal grado di infiammazione sia da quello di attivazione osteoclastica.

Questi risultati comportano molteplici conseguenze, scientifiche e cliniche. Innanzitutto, se effettivamente il rapporto tra i livelli circolanti di OPG e RANKL è espressione del grado di attivazione osteoclastica locale e predittivo delle lesioni ossee, come peraltro osservato anche nel mieloma multiplo, potrebbe essere utilizzato come nuovo parametro clinico prognostico o terapeutico.

In secondo luogo l'infiammazione, tramite le note citochine proinfiammatorie, non risulta essere la sola attivatrice dell'osteoclastogenesi nelle malattie reumatiche. Ciò renderebbe ragione della non infrequente dissociazione, in alcuni pazienti, tra indici di flogosi e progressione del danno osseo, e giustificherebbe l'inefficacia di certi trattamenti nei confronti della prevenzione delle complicanze scheletriche.

In terzo luogo la dimostrata rilevanza del ruolo dell'OPG e del RANKL nella patogenesi perlomeno delle complicanze ossee in corso di AR induce a rivedere il meccanismo d'azione delle vecchie e nuove opzioni terapeutiche, a pensare a nuove strategie di trattamento di combinazione e a ipotizzare nuove prospettive farmacologiche.

Per ora appare certo che la dimostrazione dell'importanza dell'osteoclastogenesi nella patogenesi dell'AR, anche indipendentemente dalla componente infiammatoria, fornisce una motivazione ulteriore all'utilizzo, singolo o in associazione, di potenti inibitori dell'attività osteoclastica quali i bisfosfonati.

■ Evidenze preliminari sul beneficio strutturale di un nuovo bisfosfonato, l'acido zoledronico, nell'AR in fase precoce

Scopo di questo studio [13] era dimostrare che un potente aminobisfosfonato, l'acido zoledronico o zoledronato, inibendo l'attività osteoclastica è in grado di prevenire la comparsa di erosioni in pazienti affetti da recente AR.

Trentanove pazienti affetti da AR in fase precoce, con segni di sinovite alla mano e al polso e in trattamento con metotrexate alle dosi di 7,5-20 mg/settimana, sono stati randomizzati a ricevere, al tempo 0 e dopo 13 settimane, un'infusione con 5 mg di acido zoledronico o placebo. Il numero di ossa della mano o del polso con nuove erosioni, valutate mediante RMN dopo 26 settimane, è risultato inferiore nei pazienti trattati con zoledronato, con un *trend*, per quanto non significativo, anche alla riduzione della comparsa di edema osseo, riconosciuto come precursore delle erosioni. L'efficacia preventiva è apparsa evidente in particolare al polso (Figura 7).

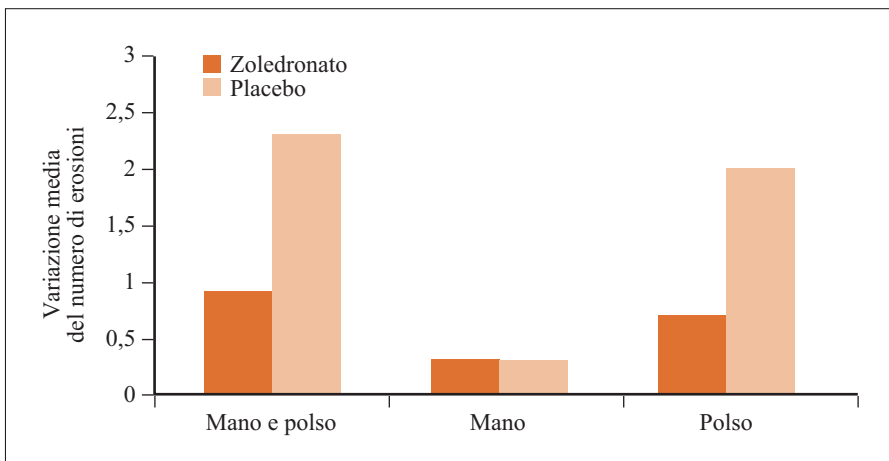


Figura 7. Effetti di zoledronato sulle erosioni ossee in pazienti affetti da AR di recente insorgenza [13]

Nei pazienti trattati con zoledronato sono stati anche osservati un miglioramento densitometrico, la riduzione dei *marker* di *turnover* osseo e un maggiore beneficio in termini di valutazione, da parte del paziente o del medico, del grado di malattia. Nessuna differenza significativa invece in termini di segni clinici o di indici laboratoristici di flogosi.

Commento

Considerata l'esiguità della casistica, trattasi di segnalazioni solo preliminari, ma che confermerebbero le osservazioni già riportate in modelli animali di artrite, del ruolo rilevante svolto dall'osteoclasto nella patogenesi delle lesioni ossee in corso di AR e del possibile contributo preventivo dei bisfosfonati, o perlomeno di alcuni di essi e per talune localizzazioni.

Bibliografia

1. Pettit AR, Ji H, von Stechow D et al (2001) TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 159:1689-1699
2. Redlich K, Hayer S, Maier A et al (2002) Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 46:785-792
3. Sims NA, Green JR, Glatt M et al (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2338-2346
4. Herrak P, Gortz B, Hayer S et al (2004) Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2327-2337
5. Garnero P, Landewe R, Boers M et al (2002) Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 46:2847-2856
6. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S (2003) Urinary cross-linked N-telopeptides of type I collagen levels in patients with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 72:491-497
7. Schett G, Redlich K, Hayer S et al (2003) Osteoprotegerin protects against generalized bone loss in tumor necrosis factor-transgenic mice. *Arthritis Rheum* 48:2042-2051
8. Redlich K, Gortz 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
9. Barrera P, Blom A, van Lent PL et al (2000) Synovial macrophage depletion with clodronate-containing liposomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1951-1959
10. Tascioglu F, Colak O, Armagan O et al (2005) The treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids: a comparison of alendronate and intranasal salmon calcitonin. *Rheumatol Int* 26:21-29
11. Sivas F, Barca N, Onder M, Ozoran K (2006) The relation between joint erosion and generalized osteoporosis and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 26:896-899
12. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P et al (2006) The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum* 54:1772-1777
13. Jarrett SJ, Conaghan PJ, Sloan VS et al (2006) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1410-1414