

6. BISFOSFONATI E ARTRITE REUMATOIDE

Up-to-date 2008

Maurizio Rossini, Carmela Dartizio, Livia Rizzardi

*U.O. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche*

Azienda Ospedaliera-Università di Verona

Introduzione

Come già riportato in *Bisfosfonati Yearbook 2007* [1], sono state attribuite ai bisfosfonati proprietà antinfiammatorie, descritte per la prima volta proprio in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) nei quali questi farmaci erano stati valutati come terapia adiuvante per limitare i processi di erosione ossea periarticolare [2]. In effetti, alcuni studi avevano riferito la remissione di taluni segni di attività di malattia, clinici e laboratoristici, in corso di trattamento con clodronato, pamidronato o etidronato. I risultati di questi lavori non rientravano tuttavia tra gli obiettivi primari e non sono stati confermati da altri Autori [3].

Numerosi sono gli studi *in vitro* che hanno segnalato potenziali attività antinfiammatorie o immunomodulatrici dei bisfosfonati. È noto che essi possono agire sulle cellule presentanti l'antigene, ma non sui linfociti T. Pamidronato, alendronato e clodronato hanno mostrato di inibire la crescita e la differenziazione di cellule del midollo osseo verso la linea macrofagica. Gli effetti dei bisfosfonati sulla sintesi e il rilascio di citochine sono molto complessi e dipendono da vari fattori, come il tipo di cellula, il metodo di coltura, il tipo di bisfosfonato, la sua concentrazione locale e la modalità di somministrazione. Per esempio, è noto che gli aminobisfosfonati favoriscono la liberazione di citochine proinfiammatorie in colture di sangue intero, ma è stato anche osservato che in colture di macrofagi la sintesi di queste citochine è in realtà inibita da pamidronato, un aminobisfosfonato. Clodronato e pamidronato, ma non etidronato, sono in grado di inibire la secrezione di interleuchina 1, interleuchina 6 e TNF- α indotta con lipopolisaccaridi; d'altra parte, una bassa concentrazione di pamidronato è stata associata alla produzione di interleuchina 6. I liposomi sono stati usati nelle colture di macrofagi per veicolare e amplificare la disponibilità intracellulare dei bisfosfonati: con questa tecnica è stato osservato che la potenza inibitoria di clodronato risulta aumentata di 10-20 volte, mentre la stessa cosa non si osserva con pamidronato. In un altro studio, la veicolazione intracellulare liposomomediata di tiludronato (un non-aminobisfosfonato) si è associata a un'inibizione della sintesi di citochine e di ossido nitrico, mentre ibandronato (un aminobisfosfonato) ha stimolato la secrezione di interleuchina 1 e 6, ma non quella di TNF- α o di ossido nitrico.

Queste differenti proprietà, alcune delle quali potenzialmente antinfiammatorie, hanno fornito il razionale per l'uso dei bisfosfonati in modelli animali di artrite, come l'artrite adiuvante o quella collagene-indotta. Clodronato, in particolare se in forma liposomiale, si è mostrato efficace in ratti affetti da artrite, sopprimendo l'infiammazione e prevenendo il danno articolare. Anche un aminobisfosfonato come pamidronato si è dimostrato utile in modelli di artrite antigene-indotta, ma non in quelli di artrite collagene-indotta; inoltre si è dimostrato capace di ritardare i danni nell'osso subcondrale di topi TNF- α transgenici. Due studi recenti hanno analizzato gli effetti di aminobisfosfonati di terza generazione come l'acido zoledronico. Nel primo studio [4] condotto su topi TNF- α transgenici è stato osservato che una singola dose di zoledronato può ritardare, e dosi ripetute possono prevenire del tutto, le lesioni ossee subcondrali, e conseguentemente anche quelle cartilaginee. Tutto ciò si verifica in assenza di effetti nei confronti dell'infiammazione sinoviale. Analoghi risultati sono stati osservati anche in un secondo studio [5] condotto su ratti con artrite collagene-indotta.

Il razionale dell'impiego dei bisfosfonati nella gestione del problema scheletrico, periarticolare e sistemico del paziente affetto da AR rimane pertanto incentrato principalmente sul ruolo patogenetico importante svolto dal loro *target*, l'osteoclasto. In *Yearbook 2007* abbiamo visto [1] che zoledronato, il più potente aminobisfosfonato oggi disponibile, è capace di ridurre la progressione radiologica delle erosioni articolari in pazienti affetti da AR da pochi mesi. In quello studio [6] 39 pazienti in trattamento con metotrexate per AR in corso mediamente da 6 mesi sono stati randomizzati al trattamento con infusioni di placebo o di acido zoledronico 5 mg ogni 3 mesi; dopo 6 mesi la progressione delle lesioni erosive era inferiore nel gruppo trattato con l'aminobisfosfonato rispetto al gruppo placebo, e in quest'ultimo era pure più frequente l'edema midollare evidenziato con risonanza magnetica nucleare.

In conclusione, alla luce delle attuali conoscenze resta dubbio un ruolo clinico antinfiammatorio dei bisfosfonati, ma alcuni di essi sembrano in grado di candidarsi all'impiego nella prevenzione o nella gestione delle erosioni ossee in corso di AR, in associazione ai DMARD o in alternativa ad altri approcci più costosi. Come vedremo nell'analisi delle principali pubblicazioni recenti, rimane indubbio il loro ruolo attuale di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi sistemica, sia essa direttamente correlata all'artrite reumatoide o secondaria all'uso di corticosteroidi, spesso richiesto nella gestione dell'AR.

Rassegna bibliografica

■ Effetti positivi di alendronato sulla densità minerale e sui marker di turnover osseo in pazienti affetti da AR in trattamento cronico con bassi dosaggi di prednisone

In questo studio [7] randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, gli Autori hanno voluto indagare gli effetti di alendronato, rispetto a calcio e vitamina D da soli, in

pazienti affetti da AR in trattamento con basse dosi di prednisone.

Sono stati reclutati 163 pazienti con AR, secondo i classici criteri ACR, in trattamento con dosi di prednisone inferiori a 10 mg/die da almeno 3 mesi e randomizzati a ricevere solo calcio e vitamina D oppure anche alendronato (5 mg per gli uomini e le donne in pre-menopausa, 10 mg per quelle in post-menopausa). L'obiettivo primario era rappresentato dalle variazioni della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 1 anno; erano tuttavia previsti anche la valutazione densitometrica al femore, il dosaggio di alcuni *marker* del *turnover* osseo a 3 e 12 mesi e una radiografia dorso-lombare al basale e alla fine del periodo di osservazione.

Dopo 1 anno nel gruppo trattato con alendronato si è osservato un significativo incremento della BMD spinale del 3,7% (Figura 1), a fronte di una riduzione dell'1% nel gruppo in solo calcio e vitamina D (+1,0% e -0,1% rispettivamente al femore totale, non significativo). Nel gruppo placebo non si sono osservate variazioni significative dei *marker* laboratoristici di *turnover* osseo. Invece nei pazienti in trattamento con alendronato l'escrezione urinaria, corretta per la creatinina, dell'N-telopeptide del collagene di tipo I era scesa significativamente del 46% già al terzo mese, per arrivare a -51% a 1 anno (Figura 2); la fosfatase alcalina ossea si era ridotta del 17% dopo 3 mesi, raggiungendo il -22% a 1 anno ($p < 0,0001$) (Figura 3). In questa casistica non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali né in quella di eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

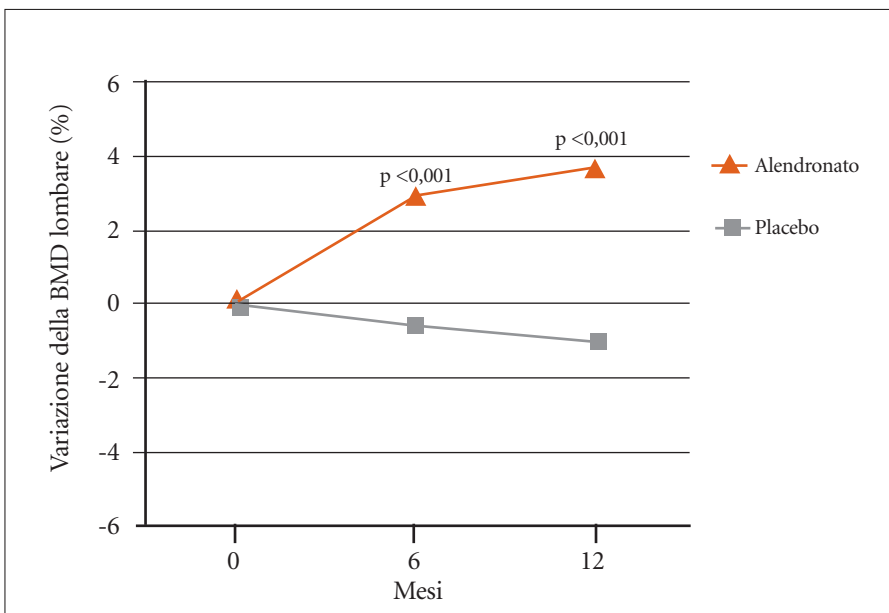


Figura 1. Effetti di alendronato sulla BMD spinale in pazienti affetti da AR in trattamento cronico con basse dosi di prednisone [7]

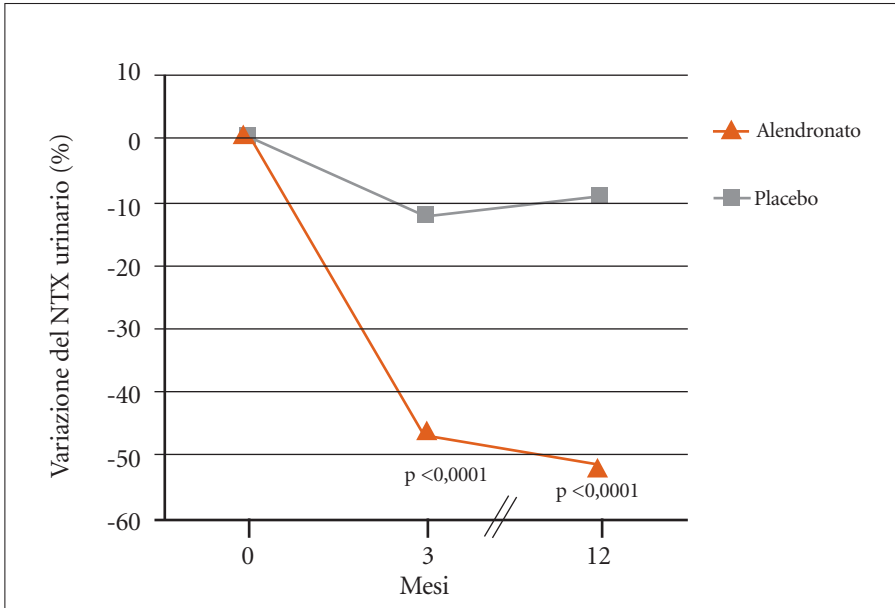


Figura 2. Effetti di alendronato su un *marker* di riassorbimento osseo in pazienti affetti da AR in trattamento cronico con basse dosi di prednisione [7]

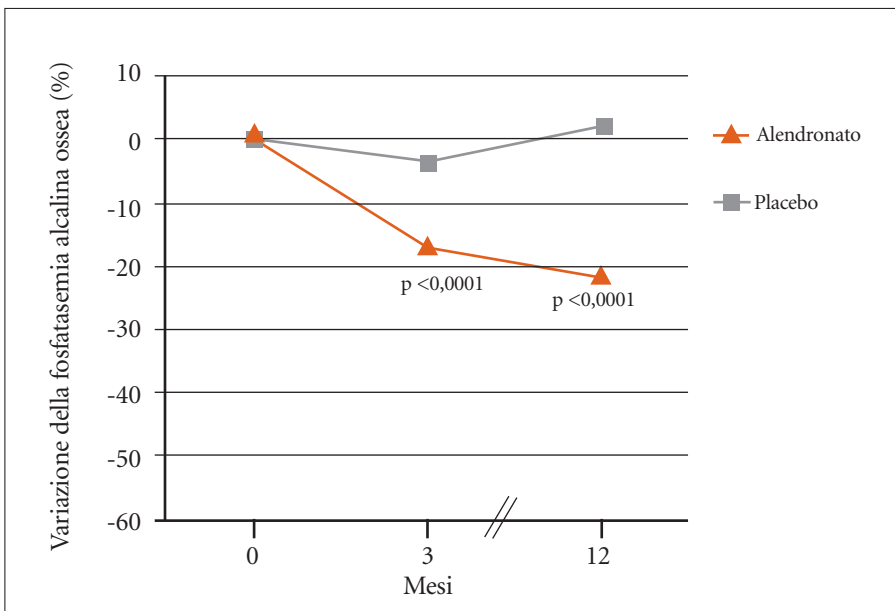


Figura 3. Effetti di alendronato su un *marker* di neoformazione in pazienti affetti da AR in trattamento cronico con basse dosi di prednisione [7]

Commento

Sono noti da tempo gli effetti di alendronato nell'osteoporosi cortisonica e in diverse condizioni patologiche che richiedono l'uso di corticosteroidi, tanto da rappresentare nella pratica clinica una riconosciuta opzione preventiva e terapeutica. Non è infrequente che i pazienti affetti da AR, di per sé a maggior rischio di osteoporosi, debbano ricorrere all'uso di corticosteroidi, talvolta a elevati dosaggi in fase iniziale per indurre una rapida remissione clinica o, più frequentemente, a dosaggi inferiori ma in maniera cronica. A quest'ultimo proposito, va ricordato che una recente metanalisi Cochrane [8] ha evidenziato un ruolo preventivo dei corticosteroidi nei confronti del rischio di erosioni ossee in corso di AR, e perciò nella pratica clinica spesso non si può, né si deve, rinunciare a questi farmaci. Pertanto, poiché è stato dimostrato che anche bassi dosaggi di corticosteroidi aumentano il rischio di fratture, è indicato spesso un trattamento preventivo dell'osteoporosi. Questo studio documenta che anche in pazienti affetti da AR in trattamento con basse dosi di corticosteroidi ci si può aspettare un beneficio densitometrico e la soppressione del riassorbimento osseo dall'uso di alendronato. Rimane incerto il significato del prezzo da pagare per la contemporanea, anche se più modesta, attenuazione degli indici di neoformazione. I dati disponibili sull'effettiva riduzione del rischio di frattura in questo tipo di pazienti rimangono insufficienti.

■ Effetti dei bisfosfonati sull'incidenza di frattura e sul metabolismo osseo di pazienti con AR in trattamento cronico con corticosteroidi nella pratica clinica: studio retrospettivo

È noto che i pazienti affetti da AR sono a rischio aumentato di fratture, sia vertebrali sia non vertebrali, a causa di un maggior rischio di osteoporosi, specie (ma non solo) in presenza di un trattamento corticosteroidico e probabilmente anche in conseguenza di fattori di rischio extrascheletrici correlati alla frequente disabilità.

Sono disponibili *trial* randomizzati e in doppio cieco che hanno documentato la capacità, sia di alendronato sia di risedronato, di ridurre almeno del 50% il rischio di frattura vertebrale di pazienti trattati con cortisonici.

In questo studio retrospettivo [9] si sono valutati gli effetti, sull'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali, su un parametro ultrasonografico al calcagno e su un *marker* di *turnover* osseo, di trattamenti con alendronato o risedronato in pazienti affetti da AR in terapia cronica mediamente con 5 mg/*die* di prednisolone.

La casistica era rappresentata da 138 pazienti (80 in alendronato 5 mg/*die* e 58 in risedronato 2,5 mg/*die*), di età tra 50 e 79 anni, che ricevevano nella pratica clinica 2-15 mg/*die* di prednisolone da almeno 1 anno, in associazione con i suddetti bisfosfonati da almeno 10 mesi.

L'incidenza di fratture vertebrali, valutata mediante radiografia dorso-lomba-

re all'inizio e alla fine dello studio, è risultata del 6,3% nel gruppo alendronato e del 13,8% nei pazienti in trattamento con risedronato. L'incidenza di nuove fratture non vertebrali è risultata rispettivamente del 6,3 e 12,1%. Le fratture più severe si sono osservate nel gruppo risedronato. L'analisi statistica secondo il modello di Cox del rischio proporzionale indicava una differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza cumulativa di nuove fratture ($p=0,0386$). La valutazione della velocità degli ultrasuoni a livello del calcagno non ha evidenziato apprezzabili differenze tra i due trattamenti, mentre il dosaggio dell'N-telopeptide del collagene di tipo I indicava una maggiore attività antiassorbitiva di alendronato rispetto a risedronato.

Commento

I limiti di questo studio sono rilevanti e rappresentati principalmente dal metodo, osservazionale retrospettivo, dalla casistica limitata e dall'uso di dosaggi di alendronato e risedronato dimezzati rispetto a quelli comunemente utilizzati nella pratica clinica. Pur con tutti i limiti sopracitati, questo studio sembra indicare, in termini di effetti sulle fratture, che il rapporto di equivalenza tra risedronato e alendronato non è di 1 a 2, coerentemente con quanto già osservato, in termini densitometrici e di *turnover* osseo, nello studio di confronto FACT. L'uso di bassi dosaggi di alendronato e risedronato in questo specifico modello clinico, caratterizzato da un aumentato rischio di frattura intrinseco alla malattia e aggravato dall'uso di corticosteroidi, probabilmente rende più manifesta l'insufficienza di risedronato a dosi inferiori a 5 mg/die o equivalenti settimanali o mensili. Anche questo studio rivela come la metodica osteosonografica non sia notoriamente adatta per valutare e giudicare gli effetti di un trattamento per l'osteoporosi nel breve termine.

■ Variazioni della densità minerale ossea della mano e sistemica in pazienti con recente AR

In questo studio [10] si sono volute valutare in pazienti con diagnosi recente di AR le correlazioni tra le modificazioni della BMD a livello della mano o assiale e alcune variabili cliniche, e l'influenza di diversi trattamenti di fondo o antiassorbitivi.

I pazienti valutati a 1 e 2 anni con radiogrammetria metacarpale e con DXA della colonna e del femore erano 218, tutti partecipanti allo studio BeSt che prevedeva una delle seguenti strategie terapeutiche: monoterapia sequenziale, terapia combinata secondo *step-up*, combinazione iniziale con steroidi ad alte dosi o terapia combinata iniziale con infliximab. Una parte di questi pazienti assumeva anche un trattamento per l'osteoporosi con antiassorbitivi (bisfosfonati o estrogeni).

Nel corso dei 2 anni di *follow-up* si è osservata una perdita significativa di BMD in tutti i siti, ma di maggiore entità e più precoce a livello della mano.

All'analisi multivariata lo stato post-menopausale e i livelli di proteina C-reattiva rappresentavano fattori di rischio indipendenti di perdita minerale a livello della mano; la progressione delle erosioni a 1 anno risultava associata in maniera indipendente a un aumento della perdita minerale ossea a livello della mano e del femore. I pazienti sottoposti alla combinazione iniziale con prednisone o infliximab andavano incontro a una minore perdita minerale ossea a livello della mano rispetto a quelli in monoterapia. L'uso di bisfosfonati risultava protettivo nei confronti della perdita minerale ossea a livello del femore e della colonna, ma non della mano (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori che sono risultati correlati alle variazioni della BMD della mano, della colonna lombare e del femore in pazienti con AR di recente insorgenza: analisi multivariata [10]

Variabile	BMD della mano		BMD del femore		BMD della colonna	
	Coefficiente beta	p	Coefficiente beta	p	Coefficiente beta	p
Stato post-menopausale	-3,17	0,000	-	-	-	-
PCR al basale	-0,025	0,000	-	-	-	-
Progressione delle erosioni	-0,12	0,021	-0,19	0,004	-	-
Uso di bisfosfonati	-	-	+2,50	0,011	+4,02	0,000

Commento

Come riportato in *Yearbook 2007* [1], studi recenti che hanno valutato le erosioni e la BMD a livello della mano o a livello di colonna e di femore hanno evidenziato una correlazione tra la perdita minerale ossea focale e quella sistemica e tra queste e il grado di attività, clinica o laboratoristica, della malattia reumatica. La spiegazione sta nei meccanismi fisiopatologici comuni delle erosioni e della perdita ossea focale e sistemica, sostenuti dagli osteoclasti.

Questo studio, oltre a confermare la correlazione tra alcuni parametri clinici e il rischio di osteoporosi focale e generalizzata nei pazienti affetti da AR, evidenzia il principale, e forse per ora esclusivo, ruolo clinico dell'impiego degli attuali tipi e dosaggi di bisfosfonati in questi pazienti, rappresentato dalla prevenzione e dal trattamento dell'osteoporosi sistemica. Conferma anche la necessità di sperimentare altri bisfosfonati, con posologie e strategie diverse di som-

ministrazione, per verificare la loro potenziale utilità anche nel controllo dell'osteoporosi iuxta-articolare e delle erosioni ossee.

Bibliografia

1. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L (2007) Bisfosfonati e artrite reumatoide: up-to-date 2007. In: Bisfosfonati Yearbook 2007, Springer-Verlag Italia, Milano:85-92; www.gibis.org
2. Maksymowych WP (2002) Bisphosphonates: anti-inflammatory properties. *Curr Med Chem – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 1:15-28
3. Maksymowych WP (2003) Bisphosphonates for arthritis: a confusing rationale. *J Rheumatol* 30:430-434
4. Herrak P, Görtz B, Hayer S et al (2004) Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2227-2237
5. Sims NA, Green JR, Glatt M et al (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2238-2346
6. Jarrett S, O'Connor P, Conaghan P et al (2006) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1410-1414
7. Lems WF, Lodder MC, Lips P et al (2006) Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 17:716-723
8. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M et al (2007) Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 24:CD006356
9. Katayama K, Matsuno T (2008) Effects of bisphosphonates on fracture incidence and bone metabolism in rheumatoid arthritis patients in general practice taking long-term corticosteroid therapy: a retrospective study. *Clin Drug Investig* 28:149-158
10. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al (2008) Changes in hand and generalized bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* Jul 14 [Epub ahead of print]