

## Nuove prospettive sull'utilizzo dei bisfosfonati

*Evidenze sperimentali suggeriscono che alcuni bisfosfonati potrebbero avere effetti benefici anche sull'osteoartrite. Ulteriori studi dovranno chiarire la validità di queste osservazioni, per supportare l'eventuale ampliamento delle indicazioni*

Il progresso nelle conoscenze fisiopatologiche e dei meccanismi d'azione dei farmaci può talora suggerire nuove opzioni terapeutiche per patologie tuttora di difficile gestione. In questo modo, negli ultimi anni stanno emergendo sempre più solide evidenze su un possibile utilizzo dei bisfosfonati, usati da anni con successo nel trattamento dell'osteoporosi, anche per la cura di patologie articolari come l'osteoartrite.

Questa ipotesi trova sostegno da una parte in un nuovo modello patogenetico, che attribuisce un ruolo più importante alla componente ossea dell'articolazione, e dall'altra alle caratteristiche farmacodinamiche di alcuni bisfosfonati, che sembrano in grado di interferire con meccanismi patogenetici sia dell'osteoartrite che dell'osteoporosi.

### ■ Un nuovo modello patogenetico

L'osteoartrite rappresenta l'esito patologico di una serie di disordini che portano a un deficit strutturale e funzionale delle articolazioni sinoviali, con tangibili conseguenze sul piano clinico (tabella 1).

Tradizionalmente è considerata una malattia della cartilagine articolare, cui fanno seguito alterazioni a carico della sinovia, della capsula articolare e del tessuto osseo periarticolare.

Le più recenti evidenze stanno tuttavia suggerendo un importante ruolo patogenetico anche alle alterazioni del tessuto osseo sottostante la cartilagine articolare (Adami

et al, *Reumatismo* 2001; 53: 18-25). In alcuni modelli animali sono state infatti osservate importanti modificazioni dell'osso periarticolare ben prima della comparsa di lesioni significative della cartilagine ialina (Rossini et al, *Bisfosfonati*. Yearbook 2006. Ed. Springer).

Nell'osteoartrite, l'osso periarticolare (il tessuto di confine tra la cartilagine articolare e il tessuto osseo), nell'intento di compensare l'eccesso di carico (gli stimoli meccanici abnormi rappresentano una causa frequente della malattia osteoartrosica), subisce importanti modificazioni nei fisiologici processi di modelling. Questo tessuto è particolarmente soggetto a microlesioni traumatiche, che stimolano il rimodellamento anche dell'osso adiacente, con allargamento delle diafisi e formazione di osteofiti. I microtraumi provocano nel contempo un'attivazione del turnover osseo con iperproduzione di citochine come l'IL-1, l'IL-6 e il

TNF $\alpha$ , che sembrano in grado di raggiungere la cartilagine articolare determinando l'attivazione di enzimi litici (le metalloproteasi o MMP) e l'inibizione dell'attività condrocitaria (Adami et al, 2001). Inoltre queste citochine sostengono l'azione infiammatoria, per esempio stimolando la sintesi di prostaglandine (PGE $_2$ ) e attivando i macrofagi (coinvolti anche nella stimolazione delle MMP).

Alcuni studi hanno inoltre mostrato che i pazienti osteoartrosici, pur avendo una massa ossea superiore alla norma, presentano anche una maggiore velocità di perdita d'osso con l'età e che l'aumento degli indici di turnover osseo si associa a una più rapida progressione dell'osteoartrite (Adami et al, 2001).

Su queste basi è stato ipotizzato che i bisfosfonati potrebbero esercitare un effetto positivo sull'osteoartrite, sia indirettamente, attraverso l'attenuazione del patologico turnover osseo nell'osso periarticolare e la riduzione del rilascio di mediatori dannosi per la cartilagine, sia direttamente agendo sul metabolismo condrocitario. Diversi dati sperimentali sembrano inoltre suggerire, per alcuni bisfosfonati, possibili effetti antinfiammatori, che potrebbero svolgere un ruolo importante nell'interferenza con i meccanismi dell'osteoartrite. Uno studio di Carbone et al (*Arthritis Rheum* 2004; 50: 3516-25) ha rilevato in effetti una minore incidenza di segni alla risonanza e di sintomi clinici in pazienti osteoartrosici in trattamento con bisfosfonati (figura 1).

**Tabella 1**

### Caratteristiche cliniche dell'osteoartrite

- Dolore articolare con l'attività
- Rigidità transitoria al mattino o dopo il riposo
- Ridotta mobilità articolare
- Crepitio articolare e/o tensione periarticolare
- Tumefazione ossea

Hunter et al, 2006

## Studi con clodronato

Molte delle evidenze che sembrano supportare un possibile ruolo dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoartrite provengono da studi con clodronato.

È stato dimostrato che questo bisfosfonato riduce la produzione macrofagica in vitro di  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{NO}$ , inibisce l'attività collagenasica delle MMP-1 e inibisce la produzione di diversi mediatori proinfiammatori (Corrado et al, *Reumatismo* 2005; 57: 142-53; Makkonen et al, *Eur J Pharm Sci* 1999; 8: 109-18; Teronen et al, *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 59-61) (figura 2). Altri studi su modelli animali di artrite hanno dimostrato che i bisfosfonati sono in grado di ridurre la tumefazione articolare e gli indici umorali di flogosi. Tali effetti sembrano da attribuire, almeno in parte, all'induzione dell'apoptosi nei macrofagi della membrana sinoviale (Ceponis et al, *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1908-16; Frith et al, *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2201-10); su queste basi, per poter veicolare i bisfosfonati direttamente all'interno dei macrofagi, particolare interesse ha suscitato l'utilizzo, per ora soltanto sperimentale, di molecole liposomiali che sfruttano le proprietà fagocitiche dei macrofagi stessi, in somministrazione intrarticolare.

Il clodronato riduce inoltre la perdita di proteoglicani cartilaginei nell'artrite sperimentale e ciò suggerisce una potenziale azione protettiva sulla cartilagine (Ceponis et al, 2001).

La possibile utilità di clodronato nel trattamento dell'osteoartrite è stata ipotizzata anche in seguito ad alcune osservazioni che ne hanno suggerito un'azione analgesica. In uno studio di Muratore et al. (*Reumatologia* 2002; 22: 55-59) clodronato, somministrato per via intramuscolare in pazienti con fratture vertebrali secondarie ad osteoporosi, non solo ha determinato un'azione terapeutica antiassorbiva e quindi antiosteoporotica,

ma anche una marcata riduzione della sintomatologia dolorosa rispetto ad alendronato e risedronato.

Tale effetto potrebbe essere ascritto all'azione sui mediatori della flogosi.

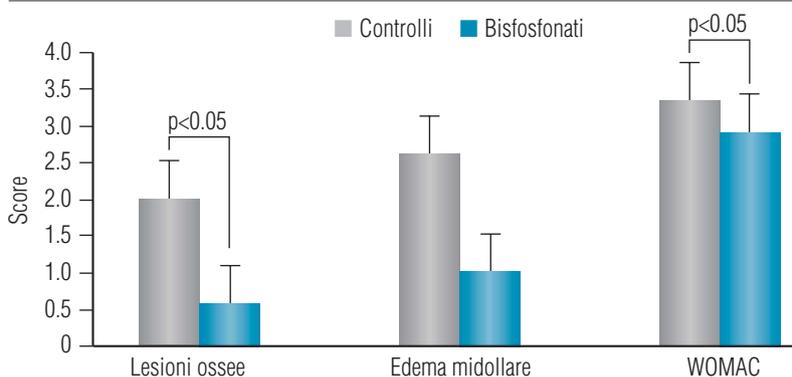
## Considerazioni conclusive

Le più recenti evidenze suggeriscono che i bisfosfonati potrebbero avere un ruolo anche nel trattamento dell'osteoartrite. In particolare clodronato sta dimostrando di essere un farmaco in grado di agire a più livelli: oltre alla ricono-

sciuta e ben documentata azione antiassorbiva e antiosteoporotica, questo farmaco sembra infatti interferire con alcuni importanti meccanismi dell'infiammazione articolare che intervengono nel sostegno e nella progressione dell'osteoartrite. Clodronato ha inoltre dimostrato una spiccata efficacia antalgica, che potrebbe favorire la gestione di questa patologia in cui la componente dolorosa è una delle principali cause di disabilità e sofferenza. Ulteriori approfondimenti in studi clinici dovranno fornire la conferma definitiva a queste osservazioni.

Figura 1

### Alterazioni ossee periarticolari alla risonanza magnetica e sintomi clinici di osteoartrite in pazienti trattati con bisfosfonati

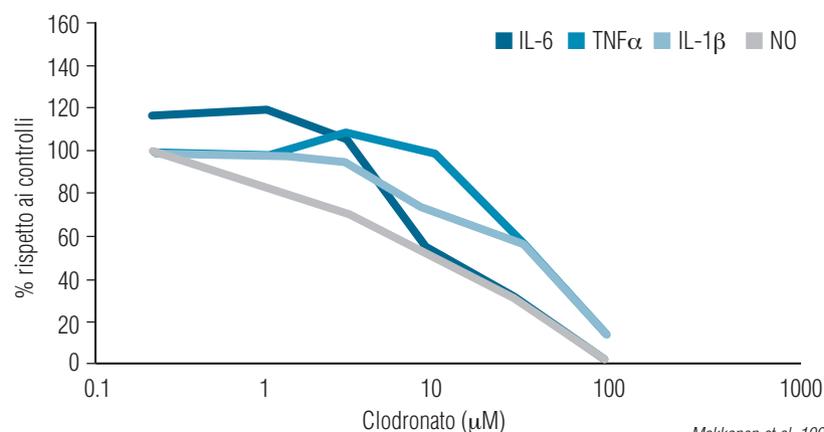


WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index): strumento validato di misura dei sintomi e della disabilità fisica nell'osteoartrite

Mod. da Carbone et al, 2004

Figura 2

### Effetto del clodronato sulla liberazione di citochine e NO da parte di macrofagi attivati di ratto



Makkonen et al, 1999