



Wpływ leczenia biologicznego na metabolizm kostny chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Effects of biologic antirheumatic treatments on bone metabolism in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis

Piotr Głuszko

Zakład Reumatologii i Balneologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Choroby układowe, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), charakteryzują się zaburzeniami struktury i metabolizmu kości w postaci nadżerek w obrębie stawów oraz miejscowej i uogólnionej utraty masy kostnej. Za powstanie zarówno destrukcji w stawach, jak i wtórnej osteoporozy odpowiadają złożone mechanizmy działania mediatorów zapalnych i układu osteoprotegeryna/RANKL na komórki tkanki kostnej.

Okazało się, że wprowadzenie leczenia blokerami TNF- α poprzez wygaszenie stanu zapalnego wywiera efekt hamujący resorpcję kostną i zwalnia proces tworzenia nadżerek. W kilku badaniach klinicznych wykazano także, że terapia blokerami TNF może powodować wzrost BMD zarówno w seronegatywnych spondyloartropatiach, jak i wśród chorych na RZS. Leczenie biologicznymi blokerami limfocytów B (rituksimab) oraz T może stanowić równie efektywną formę terapii RZS. Próby kliniczne zastosowania przeciwciała anti-RANKL (Denosumab) w leczeniu RZS wykazały, że zablokowanie ligandu RANK hamuje powstawanie nadżerek kostnych, ale pozostaje bez wpływu na proces zapalny.

Prezentowany artykuł stanowi przegląd najistotniejszych i nowych doniesień naukowych dotyczących wpływu nowoczesnych, celowanych terapii biologicznych na metabolizm kostny, masę kostną i procesy miejscowej destrukcji stawów.

(*Endokrynol Pol* 2009; 60 (2): 115–121)

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie, utrata masy kostnej, biologiczne leczenie celowane

Abstract

Systemic inflammatory disorders like rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are characterized by extensive dysregulation of bone metabolism recognized as focal articular bone erosions, juxta-articular and systemic bone loss. The complex interactions between bone cells, osteoprotegerin/RANKL pathway and a variety of inflammatory mediators are involved in the pathogenesis of focal and systemic osteopenia.

Treatments with TNF- α blockers inhibit inflammation-induced bone resorption and might prevent structural bone damage in RA. In some studies with anti-TNF agents, an increase in BMD has been documented in spondyloarthropathies and in RA. The B-cell depleting antibody rituximab and the T-cell costimulation blocker abatacept are emerging as other effective treatment options in RA. Studies with anti-RANKL antibody Denosumab in RA demonstrate, that treatment targeting RANKL prevents development of erosions but not inflammation. This article reviews recent scientific literature regarding the effects of modern targeted therapies on bone turnover, bone mass and focal damage of joints. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (2): 115–121)

Key words: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammation-induced bone loss, targeted treatments

Wstęp

Procesy kościotworzenia, mineralizacji, demineralizacji, resorpcji, a także patologicznej przebudowy tkanki kostnej podlegają regulacji licznych czynników działających zarówno ogólnoustrojowo, jak i lokalnie. Do czynników działających ogólnie zalicza się głównie

hormony, witaminę D, wapń i inne czynniki pokarmowe. Nie można też pomijać pewnych czynników metabolicznych, neurogennych, zaburzeń w układzie krwionośnym i czynników mechanicznych, które w różny sposób mogą oddziaływać na metabolizm kości.



Dr hab. med. Piotr Głuszko, Zakład Reumatologii i Balneologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Kraków, ul Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel./faks: (012) 625 47 55, e-mail: zruj@mp.pl

W przewlekłych chorobach zapalnych mogą działać mediatory: cytokiny, czynniki wzrostowe i ich inhibitory, prostaglandyny i inne [1, 2].

Do chorób przewlekłych związanych z miejscową oraz uogólnioną utratą tkanki kostnej można zaliczyć w pierwszym rzędzie reumatoidalne zapalenie stawów (RZS [RA, *rheumatoid arthritis*]).

Do utraty masy kostnej w szkielecie osiowym, a w mniejszym stopniu do tworzenia miejscowych ubytków kostnych zwanych nadżerkami dochodzi także w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK [AS, *ankylosing spondylitis*]), należącym do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [3, 4]. Wtórnią osteoporozę obserwuje się często także w przebiegu tocznia układowego i w innych kolagenozach.

Nie bez wpływu na metabolizm kostny pozostają stosowane w reumatologii leki, które mogą wywierać zarówno efekt kataboliczny (np. glikokortykosteroidy), jak również, zwłaszcza tak zwane leki biologiczne (zwykle rekombinowane białka), silnie hamować procesy destrukcyjno-resorpcyjne.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W przebiegu RZS dochodzi do stopniowej destrukcji stawów objętych procesem zapalnym.

W stawach najpierw pojawia się przerost i przemiana błony maziowej w łuszczkę, występuje wysięk zapalny, w dalszej kolejności degradacja i ubytek chrząstek stawowych, uszkodzenia więzadeł, przyczepów i innych tkanek miękkich. W kościach w warstwie podchrzęstnej i kości korowej stopniowo tworzą się nadżerki, zaś w nieco głębszych warstwach kości gąbczastej dochodzi do powstawania cyst kostnych (geody) i zazwyczaj do miejscowej, okołostawowej osteoporozy. Uogólniony ubytek masy kostnej w szkielecie pojawia się na różnych etapach choroby, a ryzyko złamań kręgosłupów oraz bliższej nasady kości udowej wzrasta w tej grupie chorych 2-krotnie [5, 6].

Zespół zmian miejscowych w stawach tworzy niezwykle charakterystyczny obraz na zdjęciach rentgenowskich w postaci zwężenia szpar stawowych, nadżerek brzeżnych i osteoporozy okołostawowej [7]. Diagnostycznie ważny jest fakt, że miejscowa osteoporoza okołostawowa pojawia się na zdjęciach radiologicznych wcześniej niż inne zmiany, choć takie techniki obrazowania jak rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub ultrasonografia (USG, *ultrasonography*) wykrywają nadżerki już w bardzo wczesnej fazie choroby. Udział w tworzeniu miejscowych zmian osteoporotycznych mają także czynniki pochodzące ze szpiku kostnego, którego obrzęk zapalny jest widoczny na przykład w obrazach uzyskanych techniką MRI [8].

Patomechanizm miejscowej erozji kości w obszarze stawów jest złożony i różni się od procesów przebiegających na przykład w chrząstkach stawowych, choć w obu przypadkach stanowi on konsekwencję toczącego się w stawie zapalenia. Dotychczas nie poznano czynnika etiologicznego RZS. Wiadomo jednak, że taki czynnik (lub czynniki) musi pojawić się u osoby z odpowiednią predyspozycją genetyczną (HLA DRB1, PTPN22), by poprzez komórki prezentujące antygen zainicjować aktywację limfocytów T o różnych fenotypach, które z kolei wpływają na pobudzenie limfocytów B, makrofagów, komórek synowialnych, fibroblastów, komórek śródbłonna naczyń, komórek zrębu, neutrofilów. Jest to więc jednoczesne pobudzenie odpowiedzi humoralnej z pojawieniem się czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciw cytrulinowanym peptydom, tworzeniem krążących kompleksów immunologicznych z wielokierunkowym pobudzeniem licznych komórek do proliferacji i produkcji cytokin prozapalnych, czynników wzrostowych, enzymów, prostaglandyn i innych mediatorów. Reakcje te są sterowane głównie poprzez działanie cytokin, przede wszystkim czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumour necrosis factor α*), interleukiny 1 (IL-1, *interleukin 1*), IL-6, IL-17, które — co prawda na różnych szlakach — działają synergistycznie, wzbudzając wydzielanie metaloproteinaz (MMP, *metalloproteinases*), a zwłaszcza elastazy, katepsyny G, kolagenazy przez fibroblasty, makrofagi, komórki jądrowe i także chondrocyty. Enzymy te posiadają zdolność rozkładu wszystkich istotnych białek macierzy chrząstki i innych miękkich struktur. Tlenek azotu wydzielany z pobudzonych makrofagów oraz niektóre cytokiny prowadzą do apoptozy chondrocytów, a więc do nieodwracalnego uszkodzenia stawowej tkanki chrzęstnej, która w konsekwencji rozpada się i zanika.

Powstawanie nadżerek kostnych jest wynikiem działania co najmniej trzech niezależnych mechanizmów [3, 9]:

- aktywacji osteoklastów przez ligand receptorowego aktywatora czynnika jądrowego- κ B (RANKL, *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*);
- aktywacji osteoklastów poprzez bezpośrednie działanie komórek T;
- bezpośredniego działania aktywnych synowiocytów w naciekającej kość łuszczce (*pannus*).

Wymienione cytokiny prozapalne, parathormon, prostaglandyna E2, glikokortykosteroidy, a także czynnik wzrostowy (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) indukują wzmożoną ekspresję RANKL i jego wydzielanie przez fibroblasty, komórki T i osteoblasty. Ligand receptorowego aktywatora czynnika jądrowego- κ B jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem pobudzającym dojrzewanie prekursorów i aktywują-

cym dojrzałe osteoklasty. Należy do nadrodziny białek TNF, podobnie jak jego naturalny receptor i inhibitor — osteoprotegeryna (OPG, *osteoprotegerin*), dosłownie „ochroniacz kości”. Jej nadmiar prowadzi do osteopetrozy, niedobór zaś wzmacnia resorpcję. Ligand receptorowego aktywatora czynnika jądrowego- κ B działa na komórki docelowe poprzez powierzchniowy receptor RANK. Szlak sygnałowy RANKL/RANK/OPG jest więc najistotniejszym poznany dotychczas regulatorem resorpcji kości, na który, oprócz cytokin, wpływają czynniki, takie jak glikokortykosteroidy, parathormon, 1,25-dwuhydroksywitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), prostaglandyna E₂, prolaktyna. Poprzez wzmożenie produkcji OPG (np. przez IL-12, interferon- γ , a także IL-4 i IL-10, IL-13, IL-18 oraz TGF- β , estradiol, wapń, leptyny) działanie RANKL może ulec zablokowaniu [3, 9, 10]. Potwierdzono udział tego szlaku sygnałowego w patomechanizmach różnych chorób, w tym w RZS [9, 11] i ZZSK [12]. Zarówno obecność pobudzonych osteoklastów, jak i czynnika RANKL w miejscach powstawania nadżerek w RZS potwierdzili w swoich badaniach Pettit i wsp. [11], którym udało się wykazać za pomocą metod immunohistochemicznych obecność czynnika RANKL, ale także OPG w okolicy tworzących się nadżerek, na granicy kości i naciekającej jej ziarniny zapalnej — łuszczki. W modelach zwierzęcych zapalenia stawów zahamowanie RANKL utrudnia lub uniemożliwia powstawanie nadżerek kostnych i okołostawowej osteoporozy, natomiast pozostaje bez wpływu na aktywność stanu zapalnego [13] i nie zmniejsza destrukcji chrząstki, co potwierdzono także u ludzi [14].

Reumatoidalne zapalenie stawów nie jest tylko chorobą stawów, to choroba wielonarządowa, która prowadzi do atrofii mięśni szkieletowych, niekiedy do uszkodzenia nerwów obwodowych w przebiegu zapalenia naczyń (*vasculitis*) i narządów wewnętrznych. Pojawiające się przez wiele lat we krwi chorych cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6), niekorzystny iloraz OPG/RANKL [15], związane z chorobą znaczne ograniczenie ruchomości, postępujące wyniszczenie, niedobór aktywnych metabolitów witaminy D [16], przewlekłe podawanie glikokortykosteroidów prowadzą u licznych pacjentów (ok. 50%) do powstania uogólnionej osteoporozy wtórnej [6]. Postęp zmian radiologicznych ocenianych w stawach (np. za pomocą skali Larsena) i utrata masy kostnej korelują najlepiej z czasem trwania choroby [7]. Nieprawność układu ruchu, osłabienie siły mięśniowej [17], wzrost ryzyka upadków i urazów oraz ubytek masy kostnej zwiększają ryzyko złamań tak istotnie, że eksperci ze Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [18] postanowili zaliczyć RZS do 12 najważniejszych, niezależnych czynników ryzyka złamań.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa jest chorobą zaliczaną do grupy zapalnych spondyloartropatii. W odróżnieniu od RZS proces chorobowy dotyczy głównie stawów krzyżowo-biodrowych, żebrowo-kręgowych i kręgosłupa, uszkadza przyczepy ścięgien i więzadeł (entezopatie, zwapnienia pozakostne, ankyloza) i w znacznie mniejszym stopniu uszkadza stawy obwodowe. Choroba rozwija się u osób z predyspozycją genetyczną (obecność antygeny HLA B27). I tu, w etiopatogenezie, także podejrzewa się udział czynnika zakaźnego, drobnoustrojów lub ich antygenów [4, 19, 20].

W procesie rozwijającego się zapalenia niewątpliwym jest udział cytokin prozapalnych IL-1, IL-6, TNF- α , metaloproteinaz (MMP3 stromielizyna) i prostaglandyn. Zarówno błona maziowa stawów objętych zapaleniem, jak i głównie szpik kostny (obrzęk szpiku widoczny w obrazach MRI) stanowią źródło mediatorów i komórek: CD68+ makrofagów, limfocytów CD 4, limfocytów B, komórek NK (*natural killer*). W ZZSK nadżerki brzeżne kości w obszarze objętym zapaleniem mogą się pojawiać, ale w obrazach radiologicznych bardziej charakterystyczne są syndesmofity i zwapnienia okołokręgosłupowych tkanek miękkich, które, podobnie jak ankyloza, pojawiają się w nieco późniejszych okresach choroby [19, 20].

Walter Maksymowych z Kanady, w jednym ze swoich najnowszych opracowań dotyczących patogenezy ZZSK, podkreśla, że wygaszenie miejscowych stanów zapalnych w kręgach (np. terapią anty-TNF- α) nie zabezpiecza przed powstawaniem syndesmofitów i skostnień [4].

W przebiegu klinicznym to właśnie skostnienia, tworzenie pomostów kostnych i ankyloza decydują o usztywnieniu osiowej części szkieletu, przesądzając nie tylko o obrazie choroby, ale i o istocie upośledzenia czynnościowego [19].

Odwapnienia kręgowców pojawiają się wcześniej. Już w 1932 roku Buckley [21] opisywał rozrzedzenie struktury kostnej kręgowców jako najwcześniejszy objaw radiologiczny ZZSK. Różne opracowania wskazują, że osteoporoza występuje u 18,7–62% chorych. Mitra i wsp. [22] wykazali w czasach nam bliższych, że złamania kompresyjne kręgowców pojawiają się już w początkowej fazie choroby.

Patogeneza osteoporozy osiowej w przebiegu ZZSK jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Podejrzewa się, że jest to raczej defekt kościotworzenia powiązanego z dysfunkcją osteoblastów [23] niż nadmierne pobudzenie komórek resorbujących kość. Udział mediatorów zapalnych (np. IL-6, TNF- α), zmniejszenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu [20, 24], uwarun-

Tabela I. Najważniejsze cytokiny biorące udział w reumatycznych zapaleniach stawów

Table I. Pivotal cytokines involved in rheumatoid arthritis

Cytokiny, mediatory	Działanie w zapaleniach stawów
IL-1	Aktywuje limfocyty T, wzmacnia produkcję MMP niszczących chrząstkę, aktywuje osteoklasty, indukuje produkcję IL-6 i TNF- α , RANKL
IL-2	Stymuluje proliferację komórek T, wzmacnia produkcję innych cytokin prozapalnych
TNF- α	Wzmacnia ekspresję MHC klasy II, aktywuje śródbłonek, stymuluje produkcję RANKL, aktywuje osteoklasty, wzmacnia produkcję MMP i innych cytokin
INF- γ	Wzmacnia ekspresję MHC klasy II, aktywuje śródbłonek, wzmacnia wzrost komórek Th1
IL-4	Obniża produkcję cytokin prozapalnych, stymuluje różnicowanie komórek B i produkcję przeciwciał
IL-6	Wzmacnia różnicowanie komórek B i produkcję przeciwciał, wzmacnia różnicowanie i proliferację komórek T (w tym Th17), stymuluje ekspresję RANKL, aktywuje osteoklasty i chondrocyty, wywołuje reakcje ostrej fazy
IL-8	Chemokina, „przywołuje” neutrofile do błony maziowej
IL-10	Przeciwzapalna, zmniejsza aktywność cytokin prozapalnych
TGF- β	Wzmacnia procesy zwłóknienia, stymuluje fibroblasty, prawdopodobnie tworzenie ankylozy, czynnik przeciwzapalny
IL-12	Wzmacnia wzrost komórek Th1, aktywuje komórki zabijające (<i>killer cells</i>)
IL-15	Indukuje aktywację komórek T, mediator produkcji TNF- α
IL-17	Wzmacnia produkcję innych prozapalnych mediatorów, cytokin, prawdopodobnie MMP i RANKL
OPG	Rozpuszczalny receptor blokujący dla RANKL
RANKL	Ligand łączący się z powierzchniowym receptorem RANK, aktywującym czynnik jądrowy <i>nf-κB</i> , aktywator dojrzewania, różnicowania i funkcji osteoklastów

IL (*interleukin*) — interleukina; INF- γ (*interferon gamma*) — interferon gamma; MHC *major histocompatibility complex* — kompleks zgodności tkankowej; MMP (*metalloproteinases*) — metaloproteinazy; OPG (*osteoprotegerin*) — osteoprotegeryna; RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) — ligand receptorowego aktywatora czynnika jądrowego- κ B; TGF- β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostu β ; TNF- α (*tumour necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworu α

kowania genetyczne [23], unieruchomienie (głównie kręgosłupa) — to czynniki, które najprawdopodobniej współdziałają, prowadząc do osteoporotycznego osłabienia kręgosłupa. Badacze koreańscy [12] wykazali, że obniżenie BMD w grupie chorych na ZZSK koreluje z aktywnością choroby oraz wzrostem ilorazu sRANKL/OPG w surowicy, co sugeruje udział RANKL w patogenezie osteoporozy.

Postępujące zwapnienia okołokręgosłupowych tkanek miękkich, więzadeł, tworzenie sydesmofitów, zanik elastycznych (absorbujących nagłe obciążenia) krążków międzykręgowych oraz zanik ruchu w stawach kręgosłupa powodują, że staje się on sztywną, podatną na złamania strukturą. W zaawansowanych przypadkach zaburzenia postawy i równowagi, obniżenie sprawności ruchowej to dalsze przyczyny wzrostu ryzyka urazów i złamań, które narastają wraz z czasem trwania choroby [19, 23].

Wpływ farmakoterapii chorych na RZS i ZZSK na procesy przemian tkanki kostnej

Poznanie mechanizmu powstawania nadżerek, miejscowej okołostawowej, jak i uogólnionej osteoporozy

w przebiegu zapaleń stawów, a zwłaszcza poznanie najistotniejszych mediatorów resorpcji kostnej (tab. I) pozwoliło w ostatnich latach na opracowanie „celowanych” form terapii, bardziej skutecznych w hamowaniu destrukcji kości i stawów (tab. II). Interesujące, że niektóre z tych nowoczesnych terapii prowadzą zarówno do zahamowania zmian toczących się miejscowo, w sąsiedztwie stawów, jak i do hamowania procesu utraty masy kostnej w całym szkielecie [25, 26].

Niektóre jednak leki, stosowane rutynowo, mogą wywierać działania niekorzystne. Taki poważny i częsty problem kliniczny stanowi ryzyko działań niepożądanych glikokortykosteroidów podawanych przewlekle u wielu chorych na RZS (w leczeniu ZZSK glikokortykosteroidy podawane ogólnie stosuje się bardzo rzadko). Kelly i wsp. [27] w grupie chorych na RZS stwierdzili osteoporozę w zakresie kości przedramienia u 50% osób leczonych glikokortykosteroidami i tylko u 25% chorych, którzy nie otrzymywali steroidów.

Mimo powszechnego i uzasadnionego przekonania o niekorzystnym wpływie glikokortykosteroidów na przemiany tkanki kostnej [28], należy wspomnieć, że istnieją opinie, które nie potwierdzają tej negatywnej roli kortykosteroidów w RZS [6].

Tabela II. Krótka charakterystyka dostępnych lub aktualnie wprowadzanych do leczenia RZS terapii biologicznych

Table II. Characteristic of available or recently implemented biological RZS therapies

Preparat	Charakterystyka
Infliksimab	Chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF- α
Etanercept	Dimer białkowy, rozpuszczalny receptor dla TNF- α
Adalimumab	Rekombinowane, ludzkie monoklonalne przeciwciało anty-TNF- α
Anakinra	Rekombinowany antagonist receptoru IL-1 (IL-1 Ra)
Abatacept	Bloker receptorów CD80/86 na komórkach, hamuje sygnał stymulujący i aktywację limfocytów T
Rituksimab	Monoklonalne przeciwciało przeciw komórkom B CD 20
Tocilizumab	Humanizowane, monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6R

IL (*interleukin*) — interleukina; TNF- α (*tumour necrosis factor α*) — czynnik martwicy nowotworu α

Efektywne leczenie RZS klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) może hamować rozwój uogólnionej osteoporozy i zmian miejscowych w stawach. Dolan i wsp. [29] wykazali, że wydalanie z moczem markera resorpcji — deoksypirydynoliny — koreluje ze wskaźnikami aktywności choroby, a obniżenie aktywności procesu chorobowego w okresie 2 lat leczenia w badanej grupie pozwoliło na utrzymanie wartości BMD bez istotnych zmian w stosunku do pomiarów wyjściowych. Istotna jest tu strategia wczesnego włączenia agresywnej terapii konwencjonalnymi LMPCH (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid) [30]. Leczenie biologicznymi blokerami TNF- α powoduje zmniejszenie aktywności odczynu zapalnego i powstrzymanie rozwoju nadżerek w stawach [31]. Podobne doniesienia dotyczą rituksimabu, przeciwciała selektywnie blokującego limfocyty CD 20, którego efekt terapeutyczny, oceniany po 56 tygodniach według skali radiologicznej Sharpa, wskazuje na wyraźne zahamowanie destrukcji stawów [32]. Najnowsze wyniki 2-letnich badań klinicznych abataceptu, jedyne go dotychczas białka hamującego sygnały pobudzające limfocyt T i zastosowanego w leczeniu RZS, także wskazują na wstrzymanie postępu miejscowych zmian kostno-stawowych ocenianych radiologicznie [33]. Dotychczas brakuje jednak pewnych danych, opierających się na większych badaniach zgodnych z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*), mówiących o wpływie takiego leczenia na zahamowanie rozwoju osteoporozy w RZS, choć wydaje się to bardzo prawdopodobne [25]. Badacze włoscy [31] wykazali w grupie 20 chorych na RZS leczonych przez 12 miesięcy blokerami TNF- α wzrost wartości BMD w zakresie kręgów lędźwiowych średnio o 3,64%, a w obszarze bliższej nasady kości udowej o 2,9%. Ponadto odnotowano wzrost stężenia osteokalcyny i alkalicznej fosfatazy w surowicy leczonych chorych, jednocześnie obserwując spadek markerów re-

sorpcji w stosunku do wartości wyjściowych, mierzonych przed rozpoczęciem leczenia.

W terapii RZS wykorzystano także możliwość blokowania najważniejszego stymulatora dojrzewania i działania osteoklastów, jakim jest RANKL. Denosumab, monoklonalne przeciwciało ludzkie, wiążąc RANKL, blokuje jego aktywność biologiczną podobnie jak OPG. Denosumab nie wywiera działania przeciwzapalnego, hamuje natomiast osteoklasty. W 2008 roku zaprezentowano (na dorocznym zjeździe *The American Society for Bone and Mineral Research* [ASBMR]) wstępne wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy, w którym wykazano, że denosumab podawany kobietom cierpiącym na osteoporozę pomenopauzalną nie tylko zwiększa wskaźnik BMD, ale także zmniejsza ryzyko zarówno złamań kręgowych, jak i złamań pozakręgowych [34]. Zastosowany u chorych na RZS powodował po 6 i 12 miesiącach redukcję markerów obrotu kostnego i znaczne zahamowanie tworzenia nadżerek kostnych ocenianych techniką MRI [35], nie zmniejszał jednak wskaźników aktywności choroby. Należy zaznaczyć, że hamujące działanie denosumabu na resorpcję tkanki kostnej jest odwracalne po przerwaniu leczenia, niemniej jednak stosowany wraz z lekami modyfikującymi (np. metotreksatem) może stanowić zupełnie nową opcję terapeutyczną, zabezpieczającą chorych przed postępowaniem destrukcji stawów.

W tym celu próbowano także wykorzystywać bisfosfoniany, z bardzo różnie ocenianym efektem [36]. Być może kwas zoledronowy podawany dożylnie okaże się przydatny nie tylko w leczeniu wtórnej osteoporozy w przebiegu RZS, ale i w hamowaniu miejscowych (nadgarstki, kości rąk) erozji kości w stawach [37].

Leczenie ZZSK było i jest nadal w praktyce trudniejsze i mniej efektywne niż RZS. Stosuje się w tych przypadkach głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne [38]. Wprowadzenie nowych leków antycytokinowych

(szczególnie anty-TNF- α) po raz pierwszy przyniosło możliwość obniżenia aktywności zapalnej choroby. Okazało się także, że blokery TNF- α obniżają stężenie markerów obrotu kostnego [39] i wpływają na przyrost masy kostnej w zakresie kręgow i bliższej nasady kości udowej i to już po kilku miesiącach leczenia [26, 40].

W jednym z najnowszych 2-letnich badań Visvanathan i wsp. [41] odnotowali w grupie chorych na ZZSK leczonych infliksimabem wzrost BMD o 2,5% w zakresie kręgow (otrzymujący placebo — 0,5%) i bliższej nasady kości udowej, co korelowało ze zmianą stężeń biochemicznych markerów kostnych. Niektórzy autorzy wskazują jednak [4], że zahamowanie odczynu zapalnego w kościach (np. podczas podawania adalimumabu) może się wiązać z pobudzeniem aktywności osteoblastycznej (wzrost kostnej frakcji fosfatazy alkalicznej), kościotworzeniem, powstawaniem syndesmofitów i ankylozą, co w przebiegu ZZSK w konsekwencji prowadzi do usztywnienia szkieletu osiowego. Maksymowych sugeruje (informacja własna autora, ACR 2008), że podawanie w takich przypadkach selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 („koksylbów”) może hamować nadmierną aktywność osteoblastów i przeciwdziałać skostnieniom.

Niektóre bisfosfoniary (pamidronian, klodronian, etidronian) oprócz hamowania resorpcji wykazują pewne działania przeciwzapalne. W 6-miesięcznym badaniu [42] potwierdzono przeciwzapalną skuteczność wlewów pamidronianu. Natomiast w badaniu otwartym przeprowadzonym w Polsce u 20 chorych na ZZSK, leczonych klodronianem przez 6 miesięcy, wykazano zwolnienie OB, zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego oraz zmniejszenie wydalania deoksyperydynoliny w moczu [43].

Dotychczas nie ma jednak badań, których wyniki potwierdziłyby skuteczność przeciwzłamaniową bisfosfoniarów w tej chorobie.

Podsumowanie

Nowe terapie biologiczne, wymierzone w konkretne mediatory zapalenia lub ich receptory, wydają się działać niezwykle skutecznie, nie tylko hamując stan zapalny w błonach maziowych stawów, ale i zwalniając proces miejscowej erozji kości. Wiele wskazuje, że w układowych chorobach reumatycznych mogą wywierać także korzystny, anabolizujący wpływ na metabolizm w całym kośćcu. Wciąż oczekuje się dalszych wyników badań klinicznych najnowszych preparatów — na przykład blokera receptora IL-6, tocilizumabu [44]. Pewien szczególny wyjątek stanowi tu denosumab, który nie ma właściwości przeciwzapalnych, jest natomiast silnym inhibitorem osteoklastów. Jednak zarówno zmiany w zakresie stężeń markerów obrotu kostnego wska-

zujące na przewagę procesów kościotwórczych, zmniejszenia ekspresji RANKL, jak i nawet obserwowane przyrosty BMD należy traktować jedynie jako surogat świadczący pośrednio o prawdopodobnym zmniejszeniu ryzyka złamań. Jest to informacja wymagająca potwierdzenia, ponieważ dotychczas nie przeprowadzono badań określających ryzyko złamań u chorych na RZS i seronegatywne spondyloartropatie poddanych terapiom biologicznym. W leczeniu osteoporozy wtórnej w przebiegu chorób reumatycznych, niezależnie od powyższych uwag dotyczących efektów najnowszych terapii na metabolizm kostny, należy zawsze zachować ogólnie znane zasady prewencji złamań [1].

Piśmiennictwo

1. Głuszko P. Zapobieganie złamaniom kości w chorobach reumatycznych. *Standardy Medyczne* 2007; 4: 151–158.
2. Rell-Bakalarska M. Choroby reumatyczne a osteoporoza. W: Lorenc RS, Olszyński WP (red.). *Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy*. Biuro Gamma, Warszawa 2006: 80–83.
3. Klareskog L, Catrina IA, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373: 659–672.
4. Maksymowych WP. What do biomarkers tell us about the pathogenesis of ankylosing spondylitis? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 101.
5. Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *J Bone Mineral Metab* 2004; 22: 287–292.
6. Haugeberg G, Ørstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 4: 469–475.
7. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E i wsp. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 617–623.
8. Döhn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M i wsp. Do bone erosions, detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography, represent true erosive changes? A comparison with computer tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005; 54 (supl. III): 84.
9. Scheinecker C, Smolen JS, Weyand CM. Essentials of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *CMG, London* 2008.
10. Stolina M, Kosteniuk PJ, Dougall WC i wsp. RANKL inhibition: from mice to men (and women). *Adv Exp Med Biol* 2007; 602: 143–150.
11. Pettit AR, Walsh NC, Manning C i wsp. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 1068–1076.
12. Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology* 2006; 45: 1197–1200.
13. Saitenberg-Kermanach N, Corrado A, Lemeiter D. TNF-alpha antibodies and osteoprotegerin decrease systemic bone loss associated with inflammation through distinct mechanism in collagen-induced arthritis. *Bone* 2004; 35: 1200–1207.
14. Cohen SB, Dore RK, Lane NE i wsp. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve month, multicenter, randomised, double blind, placebo controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299–1309.
15. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P i wsp. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1772–1777.
16. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1617–1621.
17. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 325–329.
18. Kanis JA and WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. University of Sheffield 2007 UK.
19. Zimmermann-Górska I. *Reumatologia kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
20. Shamji MF, Bafaguh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *J Neurosurgery* 2008; 24: E3.
21. Buckley CW. Spondylitis deformans: its differential diagnosis and treatment by physical methods. *Proc R Soc Med* 1932; 105–110.
22. Mitra D, Elvins DM, Speder DJ i wsp. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000; 39: 85–89.

23. Lee YSL, Schlotzhauer T, Ott SM i wsp. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997; 103: 233–241.
24. Toussiot E, Nguyen NU, Dumoulin G i wsp. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 1999; 38: 21–27.
25. Gillespie RE. Inflammation-induced bone loss: can it be prevented. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 759–773.
26. Allali F, Breban M. Increase in BMD of patients with spondyloarthropathy treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis* 2003; 63: 347.
27. Kelly C, Bartholomew P, Lapworth A i wsp. Peripheral bone density in patients with rheumatoid arthritis and factors which influence it. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 423.
28. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 777–787.
29. Dolan AL, Moniz C, Abraha H i wsp. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology* 2002; 41: 1047–1051.
30. Swensson B, Boonen A, Albertsson K i wsp. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two year randomised trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360–3370.
31. Serio B, Paolino S, Sulli A i wsp. Are there any positive effects of TNF- α blockers on bone metabolism. *Reumatismo* 2006; 58: 199–205.
32. Keystone E, Fleischmann R, Emery P i wsp. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3896–3908.
33. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R i wsp. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1084–1089.
34. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C i wsp. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM trial. *30 ASBMR 2008 Abstract Book*: 80, 1286.
35. Cohen SB, Dore RK, Lane NE i wsp. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299–1309.
36. Breuil V, Euller-Ziegler L. Bisphosphonate therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 349–354.
37. Jarret SJ, Conaghan PG, Sloan VS i wsp. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1410–1414.
38. Sidiropoulos PJ, Hatemi G, Song LH i wsp. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E initiative in rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008; 47: 355–361.
39. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K i wsp. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2030–2037.
40. Demis E, Roux C, Breban M i wsp. Infliximab in spondyloarthropathy-influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: (supl. 28): S185–S186.
41. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC i wsp. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2030–2037.
42. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA i wsp. 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* 2002; 46: 766–773.
43. Glusko P, Korkosz M. Evidence for antiinflammatory properties of clodronate in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1999; (supl. I): 122.
44. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A i wsp. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–997.

