

SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY

Rheumatoid arthritis és osteoporosis

A közelmúltban jelent meg *Roux* kitűnő közleménye a gyulladásos ízületi megbetegedések és osteoporosis kapcsolatáról (Osteoporosis Int. 2010. 22. 421-433). Ennek felhasználásával valamint további friss irodalmi adatok feldolgozásával az alábbiakban foglaljuk össze a rheumatoid arthritis és osteoporosis kapcsolatáról közölt legújabb megfigyeléseket

A rheumatoid arthritis (RA) gyulladásos rendszerbetegség, melyre a perifériás ízületekben szimmetrikusan zajló synovitis jellemző. Pusztítja az ízületeket, ezért jelentős a működészavar és a rokkantság kockázata. Legfőbb ízületen kívüli szövődményei csontvesztéssel járnak. Ennek formái:

1. paraartikuláris csontvesztés a lobos és duzzadt ízület közelében (a röntgenkép alapján ezt hazánkban helytelenül sávós porosisnak is nevezik)
2. csonteróziók
3. diffúz osteoporosis.

Töréskockázat rheumatoid arthritisben

A sokizületi gyulladásban szenvedő betegeket fokozottan fenyegeti a csonttörés kockázata. RA-ben szenvedő (≥ 40 éves) betegek között a klinikai csonttörés kockázata másfélszer több volt, mint kontroll csoportban. A csípőtáji törés nagymértékben fokozott kockázatát a betegség hosszú fennállása, az alacsony testtömeg-index (BMI), és a perorális glükokortikoid-kezelés jelezték. A töréskockázat nők és férfiak esetében azonos volt. A glükokortikoidot szedett betegek kizárása után is változatlanul fokozott maradt a töréskockázat.

RA-ben különösen nagy figyelmet fordítottak a csigolyatörésekre, mivel ezek ismétlődése következtében kialakuló tünetek jelentősen súlyosbítják az alapbetegségből eredő rokkantságot. A hosszú ideje RA-ben szenvedő betegek körében legalább egy csigolyatörés bekövetkezésének a kockázat-tartománya 1,7-től 2,3-ig terjed, azonban akár 6,2-szeres is lehet. A törések megoszlása hasonló a kontrollokon megfigyelthez: leggyakrabban a háti szakasz középső régiójában és a lumbális-háti szakasz átmenetében következik be törés. RA-ben azonban súlyosabb a gerincbántalom és ezért nagyobb a kockázata, hogy két vagy több csigolyatörés következik be. Az új (incidens) csigolyatörést elszenvedő egyének általában idősebbek, csontjaik ásványi anyag sűrűsége (BMD) alacsony, rokkantsági fokuk magasabb, és már non-vertebrális csonttöréseket is elszenvedtek. A csigolyatörés a súlyosabb lefolyású RA ismérve. A csigolyatörést nem feltétlenül ismerik fel a klinikai tünetei alapján, mert

a RA-s betegek analgetikumokat szednek ízületi fájdalmaik enyhítése céljából. Ennél fogva, ezeken a betegeken az osteodenzitometria elvégzésekor a csigolyák állapotát is értékelni kell.

A glükokortikoid kezelés az előrehaladott osteoporosis egyik fontos oka. A csigolyadeformitások és a tüneteket okozó csigolyatörések kétségtelenül elterjedtebbek glükokortikoidokat szedő RA-s betegek körében, ezek kockázata másfélszer nagyobb. A prednizolon kumulatív dózisa és a kimutatott csigolyadeformitás között azonban nem találtak összefüggést.

A RA-s betegeken bekövetkező csigolyatörés kockázatával összefüggésben álló, főbb rizikófaktorok az életkor, a rokkantság, az alacsony BMI, a korábban elszenvedett non-vertebrális csonttörés, a hosszú betegség-tartam, és a hosszan tartó glükokortikoid szedés. A RA a csonttörés 10 éves kockázatának az általános népességben történő felmérésére kifejlesztett, számítógépes FRAX(r) programban is szerepel, mégpedig külön a kortikoszteroid-okozta kórforma és külön az osteoporosis más, szekunder válfajainak kockázatfelmérésében.

Több vizsgálat is kimutatta, hogy a csonttörések a RA-ben bekövetkező rokkantság fontos okai. Az elesés gyakorisága a RA-s betegek populációjában magasabb, mint az általános népességben. Az elesés nagyobb kockázata az ízületek merevségével és fájdalomosságával, az izomgyengeséggel, az ingatag testtartással, és a csökkent fizikai teljesítőképességgel függ össze. A RA-s betegek gyakran rettegnek az eleséstől és ez a tevékenységeikre is kihat. A halmozott betegség-aktivitás és a gyulladás hátrányosan befolyásolják a sovány testtömeget, továbbá az izomzat fogyatkozása is hozzájárul az izomgyengeséghez. Az idült gyulladás következményeként kialakuló rheumás cachexiáról is beszámoltak. Manapság a hatásos, a betegség kórlefolását megváltoztató antireumatikumok (DMARD-ok) szakszerű alkalmazása esetén ez nem várható, azonban RA-ben szenvedő nőknél előfordulhat sarcopenia és nagyobb testzsír-tömeg – ezek is hozzájárulhatnak a rokkantsághoz, valamint az elesések és csonttörések fokozott kockázatához. Megváltozhatnak az izomműködések és az izomszövet minőségi jellemzői. Az állóképességet fejlesztő, progresszív edzéssel RA-ben részben megelőzhető az izomgyengeség kialakulása.

Csontsűrűség rheumatoid arthritisben

A RA-ben gyakori generalizált osteoporosis egyértelműen a csonttörés kockázatának egyik meghatározó tényezője. Mindazonáltal, a csökkent BMD és a csonttörés

közötti összefüggés RA-ben (és más gyulladáshoz kórképekben) kevésbé egyértelmű, mint posztmenopauzális osteoporosisban. Ráadásul, más eredményre jutottak, ha az általános népességben és megint másokra, ha a reumatológiai szakrendelésre beutalt betegek körében gyűjtünk adatokat.

Több vizsgálat is kimutatta, hogy a RA-s betegek csontsűrűsége alacsonyabb a kontrollokénál. A legnagyobb csökkenést a csípőtájékon mérték: ebben a régióban 2-17%-os, míg a csigolyák esetében 0-10% a BMD csökkenése. A vizsgálatok között előfordulhatnak eltérések a tanulmányozott populáció életkora, menopauza státusza, és kortikoszteroid szedése tekintetében. Egy longitudinális vizsgálat eredményei mellett szólnak, hogy a BMD csökkenése férfiak esetében kisebb mértékű, mint a pre- vagy a posztmenopauzális nők esetében. A glükokortikoidok alkalmazása, a magas rokkantsági pontszám, az alacsony testsúly és az életkor mellett a rheumatoid faktor (RF) is az osteoporosis rizikófaktora: RF pozitív betegek körében gyakoribb az osteoporosis és a csökkent csonttömeg. Az tartják, hogy szeropozitív RA-ben gyakrabban jelentkeznek szövődésként ízületen kívüli tünetek, mint a szeronegatív kórfarmában. A RA korai stádiumában – kortikoszteroidok és DMARD-ok alkalmazását megelőzően – a csigolya BMD 2,4%-os és a trochanter BMD 4,3%-os csökkenését figyelték meg.

A RA súlyossága és az osteoporosis kockázata között összefüggés figyelhető meg. A nagyfokú radiológiai károsodás és az alacsony csípőtáji BMD érték úgyszintén összefüggenek. A RA kórismézésének időpontjában a betegek csigolyáinak és csípőtájkájának csontsűrűsége várhatóan nem tér el lényegesen a hasonló korú és nemű népességétől. Ez viszont azt jelenti, hogy a RA korai stádiumában szenvedő betegek esetében továbbra is fontos kutatni a többi, jól ismert rizikófaktor (például alacsony BMI, menopauza-státusz, csonttörés családi kórelőzménye) után.

A kézcsonatok denzitása rheumatoid arthritiszben

A ízületkörnyéki csontvesztés a RA korai, jellemző sajátossága. Ezért több vizsgálat is megkísérelte a kézcsonatok DXA-val mért sűrűségére összpontosítva felmérni a csontozat érintettségét. RA-s betegek esetében 12 hónap alatt átlagosan 4,3%-kal csökkent a kéz csontjainak BMD-értéke. Ebben az esetben a reumafaktor pozitivitás és az emelkedett CRP szint a csontvesztés predikciós tényezői voltak. Ezzel szemben, a csigolyák és a femurnyak csontsűrűségének változását nem észlelték. A csontvesztés mérésére – elméletben – a metacarpophalangeális és a proximális interphalangeális ízületek lennének a legalkalmasabbak, azonban a vizsgálatok zöme a kéz teljes csontozatának csontsűrűségéről számol be, mivel ez a mérési eredmény reprodukálhatóbb és a gyulladáshoz folyamatosabb folyamat jobb megítélését teszi lehetővé a kéz összes ízületében. A 12 hónapnál rövidebb ideje fennálló RA-ben szenvedő betegek felében figyelhető meg a kézen csontvesztés 6,

illetve 12 hónap alatt. Ennél fogva, egyes szerzők a RA korai szakaszában fellépő csontkárosodás kimutatásának érzékeny eszközeként tartják számon a kéz DXA vizsgálatát. A kézen 5 év alatt bekövetkezett csontvesztés korrelált a funkcióképesség végeredmény-mutatóival. A kézcsonatok sűrűségének csökkenése a RA kórlefolásának korai szakaszában következik be, és a későbbiekben stabilizálódik. Figyelemre méltó, hogy ez a jelenség hasonló a RA radiológiai progressziójához: a csontelváltozások 75%-a a betegség tartam első 5 évében jelenik meg. A kéregállomány nagyobb mértékben van kitéve a gyulladás által aktivált osteoclastok hatásának. Nagyfelbontású CT felvételeken látható, hogy RA-ben többszörösen károsodhat a kéregállomány az ízületközeli csont régiókban; többek között mikrofracturák alakulnak ki és korrodálódnak a csontfelszín. Szakszerűen kezelt betegek zömében egyáltalán nem csökken a csigolyák és a csípő csontsűrűsége – nem így a kézcsonatok kéregállományának BMD értéke. Már a csekély ízületi gyulladáshoz elváltozások is csontvesztést indíthatnak el. Ily módon figyelmet kell fordítani a kézcsonatok ízületkörnyéki régióinak károsodására, mint a RA kimenetelének lehetséges predikciós tényezőjére.

A gyulladás kezelésének hatásai

Az utóbbi években megváltozott a RA kezelése és drámaian javult a gyógyszerek hatékonysága. Ennél fogva, a csontszövődésmennyiség adatainak elemzésekor mindenképpen figyelembe kell venni, hogy az értékelt megfigyelések mely időszakból származnak. A metotrexát és a biológiai szerek (például anti-TNF terápiák) sikereseknek bizonyultak az ízületek RA-ben bekövetkező pusztulásának lassításában és a gyulladás megfékezésére is beváltak. Manapság a gyógyszeres kezelés célja a betegség remissziójának kiváltása és a szerkezeti károsodás megelőzése – mindez várhatóan a csontszövődésmennyiség megelőzésével is együtt jár. Ezidáig a legnagyobb létszámú betegcsoportokon elvégzett vizsgálatok szerint, az infliximab képes megállítani a csigolyák csontsűrűségének csökkenését. A RA gyógyszeres kezelésének hatékonyságát összehasonlító vizsgálatokban azt találták, hogy ahol hathatósabban sikerült megfékezni a gyulladást, a csontsűrűség csökkenése is kisebb mértékű volt,

Tehát a kezelés RA-ben egyidejűleg fékezi meg a gyulladást és állítja le a csontvesztést. Ebből kiindulva akár arra a következtetésre is juthatunk, hogy bármelyik hatásos gyulladásgátló szer (beleértve a kis dózisban adott kortikoszteroidokat is) előnyös hatással lehet a csontvesztésre. A gyulladás teljes megfékezését (valamint az ezzel járó klinikai javulás és fokozott mozgásképesség elérését) kell kitűzni a csontszövődésmennyiség (például szisztémás osteoporosis) megelőzésének céljaként.

A rheumatoid arthritiszben kialakuló osteoporosis kóreléttana

RA-ben szenvedő betegek esetében tetemes az osteoporosis és a csonttörések kockázata, mivel több, jól ismert rizikófaktort is terheltek. Mindazonáltal, RA-ben

feltehetően a gyulladásos betegség aktivitása a csontvesztéshez társuló legfontosabb tényező. Az ízületi károsodás súlyosbodása, valamint a kézcsontok, a csigolyák és a csípőtájék csontsűrűségének csökkenése közötti összefüggés azt sejteti, hogy közősek ezeknek a folyamatoknak a mechanizmusai.

A klinikai megfigyelések alátámasztják a gyulladás kulcsszerepét az osteoporosis kialakulásában RA-ben – tekintet nélkül a kortikoszteroidok alkalmazására. A csontsűrűség csökkenése még kezeletlen betegeken is megfigyelhető. Az aktív betegség következetesen alacsony csontsűrűséggel jár, és a gyulladás optimális megfékezése még akkor is megállítja a csontvesztést, ha nem mellőzhető a kis dózisu kortikoszteroid kezelés.

A csontátépülés markereinek és a szérumban kimutatható citokinek vizsgálatával igyekeztek betekintést nyerni a RA-ben kialakuló osteoporosis körmechanizmusai-ba, ám ezek értelmezését bonyolítja a kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása. A csontreszorpciós markerek közül a CTX-1 a reumafaktor státusztól vagy a vörösvérsejt-süllyedéstől függetlenül jelzi előre a 4 év alatt várható radiológiai progresszió kockázatát. Ez amellet szól, hogy a generalizált csontvesztés és az ízületkönyeki kórfolyamatok ugyanazon jelenség két oldalának felelnek meg. A vérkeringésben található OPG/RANKL hányadosa korai stádiumú, kezeletlen RA-ben a későbbi ízületpusztulás csont-összetevőjének predikciós tényezője. Anti-TNF infliximab kezelésben részesülő betegekből – a betegség aktivitását tükröző pontszámmal párhuzamosan – drámaian csökken a CTX és a RANKL szérumszintje, továbbá kedvezően változik a BMD értéke.

A porosis és a csonteróziók ugyanannak a gyulladásos folyamatnak a szövödményei. RA-s betegekből az ízületi belhártya és a subchondrális csontállomány határmezsgyéjén osteoclastok találhatók és a synovium nagy mennyiségben tartalmaz osteoclast prekursorokat. A synoviális szövetekben zajló osteoclast-képződés lehetővé teszi a sejtek behatolását a vékony kéregállományon keresztül a csontba.

A RANK ligand csonteróziós gócból, a pannus és a csont határfelületén expresszálódik. A RANKL expresszióját fokozzák a gyulladásos citokinek. Ezek nagy mennyiségben fordulnak elő a synoviális szövetek-

ben, továbbá az ízületi nedvben és ennél fogva közvetve felelősek az osteoclastok aktiválásáért és túléléséért. A TNF kulcsfontosságú molekula a RA patogenezisében; túlzott mértékű expressziója szisztémás csontvesztést indíthat el. A RA-ben kialakuló csonteróziók nem regenerálódnak – ez a csontreszorpció és -képződés folyamatainak szétkapcsolódására utal. Az ízületi gyulladás egérmódeljében a gyulladásos góccal szomszédos csontfelszíneken csökken az aktív mineralizáció és csekély számban fordulnak elő alkalikus foszfátáz expresszáló sejtek. Mindazonáltal, az osteoclastok ezen működés-zavarát csak lokálisan észlelték és nem ismert, hogy szisztémás osteoporosisban van-e jelentősége.

A rheumatoid arthritisben kialakult osteoporosis kezelése

Mivel a RA-s betegek zöme glükokortikoidokat kap, alkalmazni kell a glükokortikoid- okozta osteoporosis megelőzésére és kezelésére vonatkozó iránymutatásokat – többek között biszfoszfonátokat, vagy teriparatidot kell adni. A RA-ben bekövetkező csonttörések szakszerű megelőzése érdekében a mögöttes tényezőket (például menopauza-státusz, fizikai aktivitás szintje, elesések kockázata) is fel kell mérni.

A következő lépés a gyulladás – vagyis a lobos ízületekből a vérkeringésbe kerülő gyulladáskeltő citokinek – okozta csontvesztés terápiája kell legyen. A sikeres DMARD kezelés eredményeként a synovialis szövetekben fokozódhat az osteoprotegerin és csökkenhet a RANKL expressziója – ez az eróziós pontszámok csökkenésében is megmutatkozik. Denosumabot (humán monoklonális IgG2 antitest) kezelés a korábbi kísérletes adatok alapján vártak megfelelően nem igazolta az ízületi gyulladás klinikai szempontból előnyös változását, a csontkárosodás mérséklődését azonban igen. Ezenkívül, a denosumab kezelés eredményeként 1 év alatt tartósan csökkentek a csontanyagcsere markerek szintjei, továbbá 2-4%-kal nőtt a csigolyák és a csípőtájék csontsűrűsége.

A RA terápiájában immár reális cél a klinikai remisszió elérése, a synovitis teljes megszüntetésével. Az anti-citokin szerek képesek meggátolni a szerkezeti károsodást és kedvezően hatnak a csontvesztésre. Az osteoporosis optimális megelőzése érdekében a gyulladás teljes megszüntetése is célkitűzés.