

UJFALUSSY ILONA²⁵

REUMATOLÓGIA ÉS GASTROENTEROLÓGIA HATÁRTERÜLETEI

Bár látszólag két egymástól messze lévő szakterületről van szó, a gastroenterológia és a reumatológia meglepően sok ponton kapcsolódik egymáshoz. Ennek főbb területei:

- Gyulladásos bélbetegségek társulása reumatológiai betegségekkel
- Felszívódási zavarok – osteoporosis
- NSAID kezelés és annak szövődményei

1. Gyulladásos bélbetegségek társulása reumatológiai betegségekkel

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) 20-40 %-ban járnak együtt mozgásszervi gyulladásos tünetekkel, amit az enteropathiás arthritisek (EA) csoportjába sorolunk (*Peluso, Di Minno, Iervolino, Manguso, Tramontano, Ambrosino, Esposito, Scalera, Castiglione–Scarpa 2013*). Az EA-nak nincs diagnosztikus kritérium rendszere, de általánosságban a Crohn betegséghez, colitis ulcerosához társuló gyulladásos eredetű gerincpanaszokat, ill. perifériás arthritist soroljuk ide. Sokszor látunk az IBD-ben szenvedő betegek között a kevésbé szembetűnő, de mozgás során nagyon sok panaszt okozó enthesitiseket.

Sem az arthritisek, sem a gyulladásos bélbetegségek pathogenezise nem teljesen tisztázott. A kóroki tényezők között genetikai faktorok (*McGovern, Kugathasan–Cho 2015*), mint a HLB-27 antigén jelenléte, vagy az IL-23R polymorfizmusa, másoknál a CARD15 fogékonysági gén jelenléte játszhat szerepet a betegségre való fogékonyságban. A genetikai tényezők mellett a külső pathogének között a *Yersinia*, a *Salmonella*, a *Shigella* ill. a *Campylobacter jejuni* baktériumokat hozták összefüggésbe a betegség kialakulásával (*Szekanecz, Nagy 2019; Diamanti, Rosado, Laganà–D’Amelio 2016*).

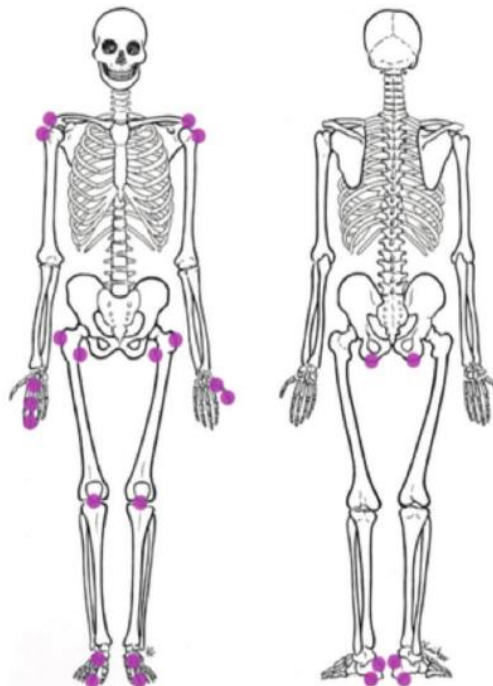
²⁵ Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Honvédkórház, Reumatológia és Fizioerápiás Osztály, osztályvezető főorvos

A gyulladássos bélbetegségek között a Morbus Crohn, vagy ileitis terminalis az egyik leggyakoribb kórkép. Megjelenése változatos, a gastroenterológiai tünetek mellett szemtünetek, mint uveitis, episcleritis, bőrtünetek, pl. erthema nodosum, vagy pyoderma gangrenosum, és mozgásszervi tünetek kísérik. A mozgásszervi tünetek a jellegzetes spondylarthritis tünetek, mint az éjszakai deréktáji fájdalom, a gerinc merevség érzése, a perifériás ízületekben jelentkező arthritis. Nem ritka a hirtelen fellépő, nagyfokú fájdalommal, mozgásképtelenséggel járó gerincpanaszok hátterében az akár fiatal korban kialakuló csigolya kompresszió (*Peluso, Di Minno, Iervolino, Manguso, Tramontano, Ambrosino, Esposito, Scalera, Castiglione–Scarpa 2013*).

Hasonló mozgásszervi tünetekkel jár a colitis ulcerosához és az igencsak ritkán látható Whipple kórhoz, coeliakiához és intestinalis bypass műtét utáni állapothoz társuló társuló arthritisek.

Az enteropathiás arthritisek 1-2 nap alatt kialakuló, dominálónan alsóvégtagi arthritisek, melyeket a fájdalom és duzzanat jellemez. Néhány naptól, néhány hónapig tartanak, gyakran spontán javulnak, de bármikor recidiválhatnak. A panaszok egy része krónikus formába megy át, évekig perzisztálhatnak.

Jellegzetes tünet az íntapadásoknál jelentkező fájdalom és gyulladás, amit enthesitisnek nevezünk. Az enthesitisek jellegzetes megjelenési helyét az 1. ábrán mutatjuk be.



1. ábra: Leggyakoribb enthesitises pontok (Defects in Tendon, Ligament, and Enthesis in Response to Genetic Alterations in Key Proteoglycans and Glycoproteins: A Review DOI: [10.1155/2013/154812](https://doi.org/10.1155/2013/154812))

A gerincet érintő formákra a gyulladásos gerincfájdalom a jellemző. Ennek ismérvei: a 40 év alatti kezdet, a lassan, fokozatosan kialakuló panaszok, az éjszakai, hajnali deréktáji fájdalom, a mozgásra javulás, és hogy a pihenésre nem csökken. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők jótékony hatásúak.

Extraarticularis tünet a társuló bőr és nyálkahártya tünetek, az uveitis.

A mozgásszervi tünetek kialakulásában a genetikai háttérben kulcsfontosságú szerepe van a HLA B27, NOD2 génnek, de más MHC lókuszon kívüli genetikai eltérések is szerepet játszanak, mint MHC kívüli lókuszek: IL-23/IL-17 tengely, IL23R, IL12B, tyrosine kinase 2, signal transducer és transcriptor aktivátor 3, IL6R, IL27, aminopeptidase gének: endoplazmatikus reticulum aminopeptidase 1 and 2 gének (*Colombo, Latiano, Palmieri, Bossa, Andriulli–Annese 2009*).

A spondarthritis kezelésében a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) az elsők választandó szerek. Használatuk azonban a béltraktus nyálkahártya sérülését okozva aktiválhatja a Crohn betegséget vagy a colitis ulcerosát.

Az alapjaiban hasonló, gyulladásos folyamatok megfékezésére használt gyógyszerek között is sok hasonló hatásmechanizmusú gyógyszer van. Ilyenek a TNF-alfa gátló antitestek, mint az infliximab, az adalimumab, a certolizumab és a golumimab. Tekintettel arra, hogy ezek a monoklonális antitestek óriási fehérje molekulák, ezeket parenteralisan adagoljuk. Mindegyik hosszútávon csökkenti a gyulladásos tüneteket mind a perifériás, mind az axialis megjelenésű szeronegativ spondarthritisekben, valamint a bélbetegségben is. betegségmódosító hatásúnak tartjuk, mivel gátolja az ízületekben az erozív elváltozások kialakulását, és a bélnyálkahártyára gyógyító hatást fejt ki. Hatását két úton fejt ki, részben a solubilis TNF molekulák megkötése révén a TNF receptorokban nem alakul ki jel, másrészt a TNF-molekulát expresszáló sejtekhez kötődve az Fc effektor mechnizmus révén az antitest dependens celluláris citotoxicitás révén apoptosist idéz elő abban (*Melsheimer, Geldhof, Apaolaza–Schaible 2019*).

A TNF-alfa gátló molekulákkal szemben új gyógyszerek a kinázgátló a jakinibek (JAK), melyek kis molekulájú vegyületek. A sejthártyán levő I és II típusú citokin receptorok proximális doménjének részei. A ligand bekötésekor a JAK enzimek foszforilálják a citokin receptorokat, melyek a sejtmagban a génátírást indukáló Stat enzimeket aktiválják (*Gadina, Le, Schwartz, Silvennoinen, Nakayamada, Yamaoka–O’Shea 2019*).

A szelektív JAK gátlókat igen változatos indikációkkal használják, az onkológiában a gasztroenterológiában és a reumatológiában is. A tofacitinib az EMEA-tól 2018-ban lehetőséget kapott rheumatoid arthritisben, arthritis psoratica-ban és colitis ulcerosában történő alkalmazásra.

2. Felszívódási zavarok- osteoporosis

Nem is ritkán találkozunk a fiatal gastroenterológiai betegek között súlyos fokú osteoporosissal.

Az osteoporosis a csont ásványi anyagának olyan mértékű csökkenése, mely fokozott törései rizikóval jár. Osteoporosisban a csonttömeg szerves és szervetlen állománya arányosan fogyatkozik meg. Osteoporosis akkor alakul ki, ha a csont építés és bontás egyensúlya megbomlik.

A Crohn betegek esetében a proinflammatorikus citokinek közül az Il-6 és az Il-1 szintjének emelkedése fokozza az osteoclast tevékenységet, ami fokozott csontlebontáshoz vezet. A nagyon gyakran alkalmazott szteroid kezelés az osteoblast funkciót károsítja, és a csontépülés marad el. Talán szerepe van a súlyos fokú csonttritkulás kialakulásában annak is, hogy ezen fiataloknál a krónikus betegségük miatt folytatott életmód során a csúcs csonttömeg sem olyan magas, mint az egészséges populációban.

Súlyos osteoporosissal találkozunk a májbetegség körében is. Igen súlyos, többszörös csigolyatöréseket láttunk primer billiaris cholangitisekben, akik között az osteoporosis 30%-ban fordul elő, a májtranszplantációkra várókban 40%. A csonttörés incidenciája 2 év alatt 14%. (*Hay 2003; Zheng, Miao, Zheng, Liu, Chen, Zhong, Li, Fang –Sun 2018*).

A különböző felszívódási zavarok, mint coeliakia, vagy a gastrectomia utáni állapot is csonttritkulást idézhet elő.

A csonttritkulás sokáig tünetmentes. Kialakulásának rizikófaktorai: az idős életkor, a női nem, a vékony testalkat, alacsony termet, súlyvesztés (>10%), hypogonadismus - korai menopauza glucocorticoid kezelés, az immobilitás, az anamnézisben szereplő anyai csípőtáji törés ill. a korábbi csonttörések.

Figyelemfelkeltő jel a gerinc fokozatos meggörbülése, a testmagasság progresszív csökkenése (> 4 cm), esetleg más okkal nem magyarázható hasi panaszok. Diagnosztikája a csont ásványi anyag tartalmának meghatározásán alapszik, az ún. osteodenzitometriás (ODM)

vizsgálaton. Természetesen az ODM vizsgálaton felül a csont turn-over vizsgálatok elvégzése is szükséges, valamint a szervezet Ca anyagcseréje is ellenőrzésre szorul, a szérum D vitamin szint meghatározása mellett. Súlyos esetekben maga a törés hívja fel a vizsgáló figyelmét a fokozott törékenységre.

A csonttrikulás kialakulásának kezelésében a prevenciónak alapvető szerepe van. Ez magában foglalja a veszélyeztetettek körében a rizikótényezők, mint a dohányzás, az alkohol, kiiktatását, a kalcium dús táplálkozás bevezetését, de lehetőség szerint a kortikoszteroidok tartalmú készítmények minél rövidebb ideig történő használatát.

A már kialakult csonttrikulás kezelésében a Ca és D vitamin rendszeres adása alapvető fontosságú, de nem elégséges. Mérsékelt súlyos osteoporosisban, ill. a postmenopausális osteoporosisban a bifoszfonátok az elsőnek választandó szerek. A bifoszfonátok gátolják az oszteoklasztok érését, gyülekezését a csontfelszívódás helyén, valamint a tevékenységüket, csökkentik a csontfelszívódásban fontos citokinek (Il-1, Il-6) termelődését. Preferenciálisan a csontfelszínhez kötődnek, ahol az aktív átépülés zajlik. A kötődés hosszan tart, ezért néhány éves kezelést követően érdemes „drug-holiday”-t tartani.

A bifoszfonátok rosszul felszívódó készítmények, a per os bevitt adag kb 1%-a szívódik fel a gyomor-bél-traktusból. Ugyanakkor nyálkahártya irritációt okozhatnak, ezért mindig bő folyadékbevitellel javasoljuk bevenni. Lehetőség van intravénás adagolásra is, ahol az anamnézisben gyomorfekélyesség vagy egyéb gastrointestinális betegség szerepel.

Néhány éve került forgalomba az ugyancsak elsősorban csontbontást gátló monoklonális antitest, a denosumab. A denosumab a receptor activator of NF κ B ligand (RANKL) kötődését gátolja a receptorához, ezáltal blokkolja az osteoclastok érését, működését, túlélését, és így csökkenti a csontfelszívódást (*Tsuchiya, Kayamori, Wada, Komaki, Ohata, Hamagaki, Sakamoto–Ikeda 2019*). Fél évente sc. adagolandó. Fontos tudni, hogy rossz vesefunkciójú betegeknek is adható.

Az egyetlen anabolikus hatású készítmény a teriparatide, egy rekombináns technológiával előállított humán mellékpajzsmirigy hormon fragmens (*Minisola, Cipriani, Grotta, Colangelo, Occhiuto, Biondi, Sonato, Vigna, Cilli–Pepe 2019*). A teriparatide intermittáló adása hatására az onsteoblast sejtek száma növekedik, és az osteoblast sejtek apoptosia gátlódik (*Lindsay, Nieves, Formica et al. 1997*). Mindennek hatására a csont trabeculák száma és vastagsága növekszik. A csont remodlling elsősorban a mechanikai stressznek kitett helyen történik (*Bodenner, Redman–Riggs 2007*).

3. NSAID kezelés és szövődményei

1971-ben, Sir John Vane írta le az NSAID-k hatásmechanizmusát.

Részben fiziológias stimulusok, részben különféle mutagének és proinflammatorikus citokinek aktiválják a foszlipáz A és C enzimet, aminek hatására a sejtmembrán foszfolipidjeiből arachidonsav hasad le. Az arachidonsavból a COX enzim prosztglandinokat képez. A prosztglandinok olyan fiziológias funkcióval rendelkeznek, mint a gyomornyálkahártya védelme, a vérlemezke aggregáció, és a vese áramlásának fenntartása. A COX enzimek több, hasonló szerkezetű, hasonló, de funkcionálisan nem egyforma molekulából állnak, a gyulladáscsökkentésben a COX-1 és a COX-2 gátlóknak van jelentősége (Szekanecz, Nagy 2019).

A COX-1 enzim a szervezetünkben állandóan jelenlevő enzim, míg a COX-2 egy indukálható forma, és csak a gyulladással stimulus hatására aktiválódik, és nagy mennyiségű proinflammatorikus prosztglandint termel, melyek a láz, a fájdalom és a gyulladással tünetek kialakításában játszanak szerepet.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők széles körben kerülnek felhasználásra (reumatológia, ortopédia, fogászat, szülészet-nőgyógyászat, urológia stb.) kiváló fájdalomcsillapító hatásuk révén. A folyamatosan fejlesztett új készítményeknek, valamint a kereskedelemben egyre több, OTC készítményként megjelenő szernek tulajdonítható, hogy évről évre egyre több készítmény fogy.

A betegek gyors fájdalom csillapító és akut gyulladáscsökkentő hatásuk miatt igénylik ezen típusú gyógyszerek elérhetőségét.

Az ideális NSAID gyors és erős fájdalom és gyulladáscsökkentő hatással kell, hogy rendelkezzen, legyen alacsony a gastrointestinalis és cardiovascularis mellékhatása (Szeto, Sugano, Wang, Fujimoto, Whittle, Modi, Chen, Park, Tam, Vareesangthip-Tsoi 2020), és ne legyen egyéb, szervspecifikus –bőrre, májra, vesére, ill. a csontvelőre kifejtett- mellékhatása sem.

Ideális nem-szteroid gyulladáscsökkentő nem létezik. Az NSAID-ek szedése során 30%-ban lépnek fel gastrointestinalis panaszok, a betegek 10%-ban gyomornyálkahártya sérülés alakul ki. A gastrointestinalis rizikó csökkentésére az ECR, EULAR közösen adott ki irányelveket. Ezen irányelvek lényege, hogy a legalacsonyabb effektív dózist, a lehető

legrövidebb ideig kell adni, rendszeres betegmonitorozás mellett. Krónikus fájdalom hosszantartó kezelésre nem ajánlott NSAID adása. A rizikócsökkentés további lehetőségei a lokális NSAID készítmények alkalmazása, szelektív COX-2 gátlók használata, bélben oldódó készítmények adása, gyomorsav termelés csökkentése, valamint a *Helicobacter pylori* eradikációja. Jelentősen megnöveli a rizikót egyidőben több nem-szteroid gyulladáscsökkentő szedése.

Jelenleg kidolgozásra került egy javaslat, aminek alapján személyre szabottan lehet megválasztani a NSAID fajtáját és az esetleg szükséges PPI kiegészítést (*Burmester, Lanas, Biasucci, Hermann, Lohmander, Olivieri, Scarpignato, Smolen, Hawkey, Bajkowski, Berenbaum, Breedveld, Dieleman, Dougados, MacDonald, Mola, Mets, Van den Noortgate–Stoevelaar 2011*), ezáltal csökkentve az alkalmazott gyógyszeres kezelés rizikóját. A javaslatot az 2. ábrán mutatjuk be.

GI rizikó: alacsony



	Alacsony CV rizikó	Magas CV rizikó
	Nem szelektív NSAID	Naproxen +PPI
	celecoxib, eterocoxib non-szelektív NSAID +PPI	Naproxen +PPI
	ibuprofen/diclofenac +PPI celecoxib, eterocoxib +PPI	NSAID lehetőleg ne ha kell: diclofenac, naproxen +PPI celecoxib/eterocoxb +PPI

GI rizikó: magas

2. ábra: Európai multidiscplináris szakértői vélemény NSAID használatáról (15)

Irodalomjegyzék

BODENNER, D., REDMAN, C.–RIGGS, A. (2007) Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging.*, 2007 Dec. 2(4). pp. 499–507.

BURMESTER, G., LANAS, A., BIASUCCI, L., HERMANN, M., LOHMANDER, S., OLIVIERI, I., SCARPIGNATO, C., SMOLEN, J., HAWKEY, C., BAJKOWSKI, A., BERENBAUM, F., BREEDVELD, F., DIELEMAN, P., DOUGADOS, M., MACDONALD, T., MOLA, E. M., METS, T., VAN DEN NOORTGATE, N.–STOEVELAAR, H. (2011) The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.*, 2011 May. 70(5). pp. 818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.

COLOMBO, E., LATIANO, A., PALMIERI, O., BOSSA, F., ANDRIULLI, A.–ANNESE, V. (2009) Enteropathic spondyloarthritis: A common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.*, 2009 May 28. 15(20). pp. 2456–2462.

DIAMANTI, A. P., ROSADO, M. M., LAGANÀ, B.–D’AMELIO, R. (2016) Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med.*, 14. pp. 233.

GADINA, M., LE, M. T., SCHWARTZ, D. M., SILVENNOINEN, O., NAKAYAMADA, S., YAMAOKA, K.–O’SHEA, J. J. (2019) Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology*, Oxford. 2019 Feb. 58(Suppl 1). i4–i16.

HAY, J. E. (2003) Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 38(6). pp. 856–865. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00143-0.

LINDSAY, R., NIEVES, J., FORMICA, C., ET AL. (1997) Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*, 350. pp. 550–555.

MCGOVERN, D., KUGATHASAN, S.–CHO, J. H. (2015) Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 2015 Oct. 149(5). pp. 1163–1176.e2.

MELSHEIMER, R., GELDHOF, A., APAOLAZA, I.–SCHAIBLE, T. (2019) Remicade® (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biologics*, 13. pp. 139–178.

MINISOLA, S., CIPRIANI, C., GROTTA, G. D., COLANGELO, L., OCCHIUTO, M., BIONDI, P., SONATO, C., VIGNA, E., CILLI, M.–PEPE, J. (2019) Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.*, 2019 Oct 5. 11:1759720X19877994. doi: 10.1177/1759720X19877994. eCollection 2019. Review.

PELUSO, R., DI MINNO, M. N. D., IERVOLINO, S., MANGUSO, F., TRAMONTANO, G., AMBROSINO, P., ESPOSITO, C., SCALERA, A., CASTIGLIONE, F.–SCARPA, R. (2013) Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clin Dev Immunol.*, 2013: 631408.

SZEKANECZ Z., NAGY GY. (2019) *Reumatológia Medicina*. Budapest.

SZETO, C. C., SUGANO, K., WANG, J. G., FUJIMOTO, K., WHITTLE, S., MODI, G. K., CHEN, C. H., PARK, J. B., TAM, L. S., VAREESANGTHIP, K.–TSOI, K. K. F. (2020) Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 2020 Jan 14. pii: gutjnl-2019-319300. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319300. [Epub ahead of print].

TSUCHIYA, M., KAYAMORI, K., WADA, A., KOMAKI, M., OHATA, Y., HAMAGAKI, M., SAKAMOTO, K.–IKEDA, T. (2019) A Novel, Tumor-Induced Osteoclastogenesis Pathway Insensitive to Denosumab but Interfered by Cannabidiol Int. *J Mol Sci.*, 2019 Dec. 20(24): 6211.

ZHENG, J. P., MIAO, H. X., ZHENG, S. W., LIU, W. L., CHEN, C. Q., ZHONG, H. B., LI, S. F., FANG, Y. P. –SUN, C. H. (2018) Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine*, Baltimore. 2018 May. 97(20):e10645.