

Gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritisek – gyulladás és csontvesztés kapcsolata

Szántó Sándor

Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai
Tanszék

2014.05.07. Szeminárium

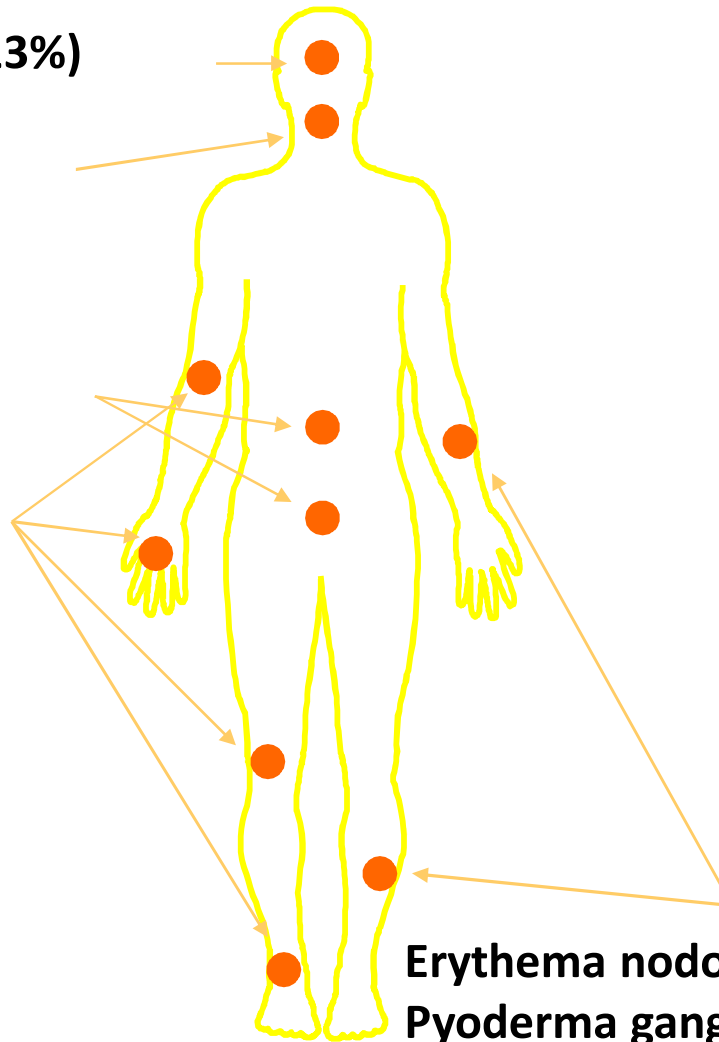
A gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi

Szemészeti manifesztációk (2-13%)

Aphthosus stomatitis ($\leq 11\%$)

Spondylitis anklopoetica (1-6%)

Perifériás arthritis (5-20%)



Erythema nodosum (1-15%)

Pyoderma gangrenosum (0.5-2%)



Gyulladásos bélbetegségek extraintesztinalis tünetei

Betegségjellemző	Crohn betegség	Colitis ulcerosa
Perifériás arthritis	~15%	~10%
Axiális vagy sacroiliacalis arthritis	~15-20%	~10-15%
Erythema nodosum	~10-15%	<15%
Erythema multiforme	ritka	?
Pyoderma gangraenosum	0.5-2%	0.3-0.4% súlyos betegségben
Máj betegség	3-5%	7%
Uveitis	13%	4%
Vasculitis	Takayasu	<5%

A gyulladásos bélbetegségek extraintesztinális manifesztációi

- **Articularis tünetek**
- Bőrtünetek
- Orális tünetek
- Szemészeti tünetek
- Metabolikus csontbetegségek
- Hepatobiliáris manifesztációk



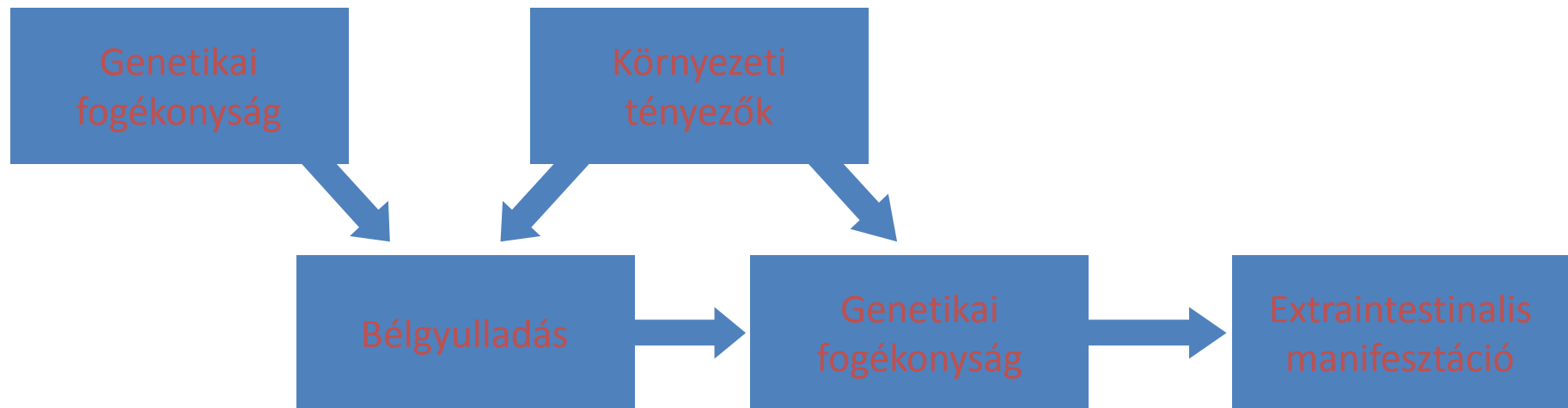
A gyulladásos bélbetegségek artikuláris manifesztációi

- Perifériás arthritis (5-20%)
 - I. típusú
 - Kevesebb, mint 5 ízület érintett
 - Nagyízületeket (teherviselő ízületek) érinti
 - Aktiv bélbetegséghez társul
 - II. típusú
 - Polyarthritis
 - Kisízületeket érinti
 - Lefolyása független a bélbetegségétől
- Axiális forma
 - Spondylitis ankylopoetica szerű (3-6%)
 - Tünetmentes sacroileitis (-43%)



A gyulladásos bélbetegségekhez társuló arthritis

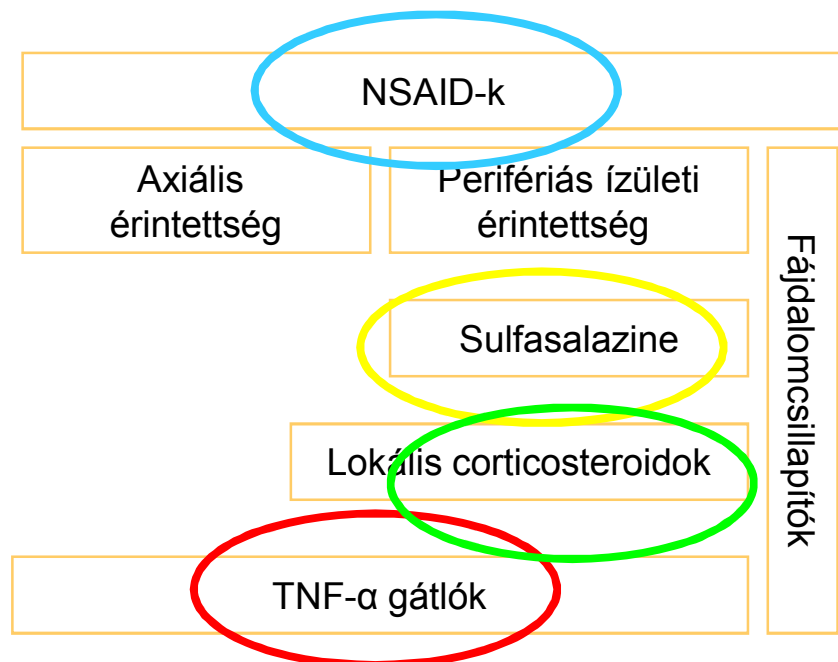
- Etiológia: a genetikai fogékonyság és lumináris faktorok kombinációja



- Férfiak és nők egyenlő arányban érintettek

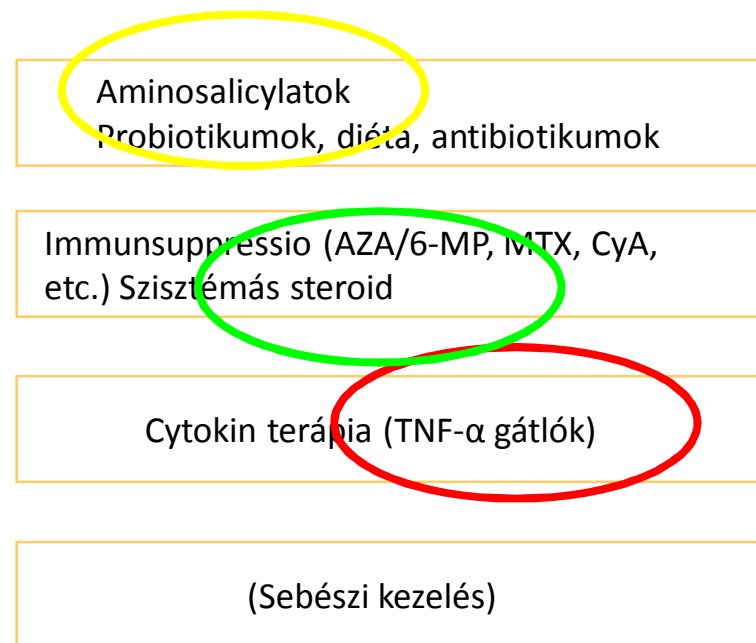
Közös kezelési útvonalak?

Spondylitis ankylopoetica/
Szeronegatív spondylarthritisek



enyhe

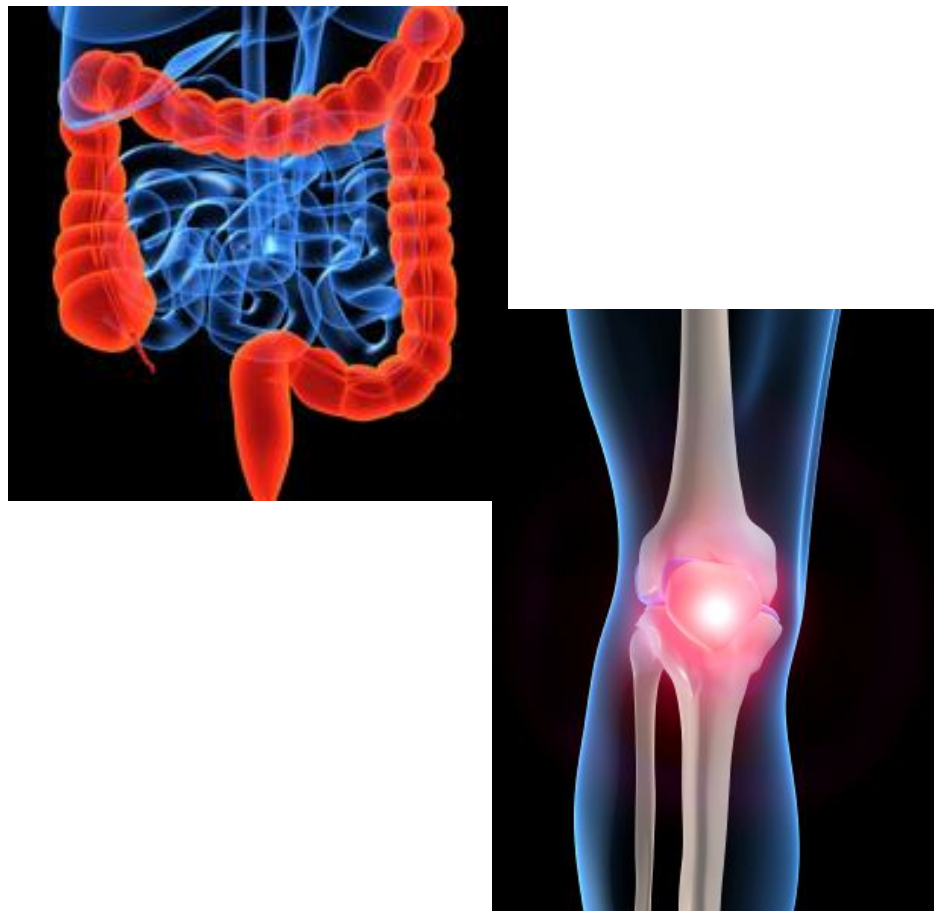
Gyulladásos bélbetegségek



súlyos



Perifériás arthritis IBD-ben



Perifériás arthrititis IBD-ben: általános kezelési elvek

- Ízületi tünetek kezelését a klinikai képhez kell igazítani
 - Ízületi tünetek kontrollja a gyulladásos bélbetegség aktivitásának fellobbbanása nélkül
 - az arthrititis általában nem eroziv vagy deformáló
- A kezelés általában empirikus
 - Nincsenek célzott vizsgálatok



Perifériás arthritis IBD-ben: Kezelés

- Nyugalom és fizioterápia¹, probiotikumok
- Gyakran reagál az IBD kezelésére¹
 - NSAID-ok
 - Cyclooxygenase-2 (COX-2) gátlók
 - Aminosalicylatok
 - Corticosteroidok
 - Intra-articularis steroid injekció
 - Immunosuppresszív (MTX/LEF és AZA/6-MP)
 - Anti-TNF α (Infliximab²⁻⁴, adalimumab)
 - Sebészeti beavatkozás IBD miatt

¹Satsangi et al. (ed.) *Inflammatory Bowel Diseases*, Churchill Livingstone, 669-684 (2003) ²Rispo A et al. *Scand J Rheumatol.* 2005;34: 387-91

³Kaufman I et al. *Rheumatol Int.* 2005;25:406-10

⁴Parsi MA et al. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:S265. Abstract 808

Perifériás arthritis IBD-ben: probiotikus és antibiotikus kezelés

- Probiotikus kezelés:
 - Remisszió fenntartására használható IBD-ben kiegészítő kezelésként
 - Kis vizsgálatokban az arthralgia javulását észlelték
 - Kontrollált vizsgálatok nem igazolták hatékonyságát
- Antibiotikus kezelés:
 - Ciprofloxacin, metronidazole:
 - IBD-ben csak nem kontrollált, kis vizsgálatok támasztották alá hatékonyságát
 - IBD-arthritis: nagyobb vizsgálatok nem igazolták hatékonyságát



Perifériás arthritis IBD-ben: NSAID kezelés

- Lehetőség szerint kerülni kell az I. típusú arthritisben
 - Self-limited
 - Jól reagál az IBD kezelésére → IBD kezelése az elsődleges
- II. típusú arthritisben óvatosan megkísérelhető, ha manifeszt béltünet nincs és a fájdalomcsillapítók nem hatnak
 - IBD-től függetlenül zajlik
- Coxibok okozta rizikó megegyező a hagyományos NSAID-okkal



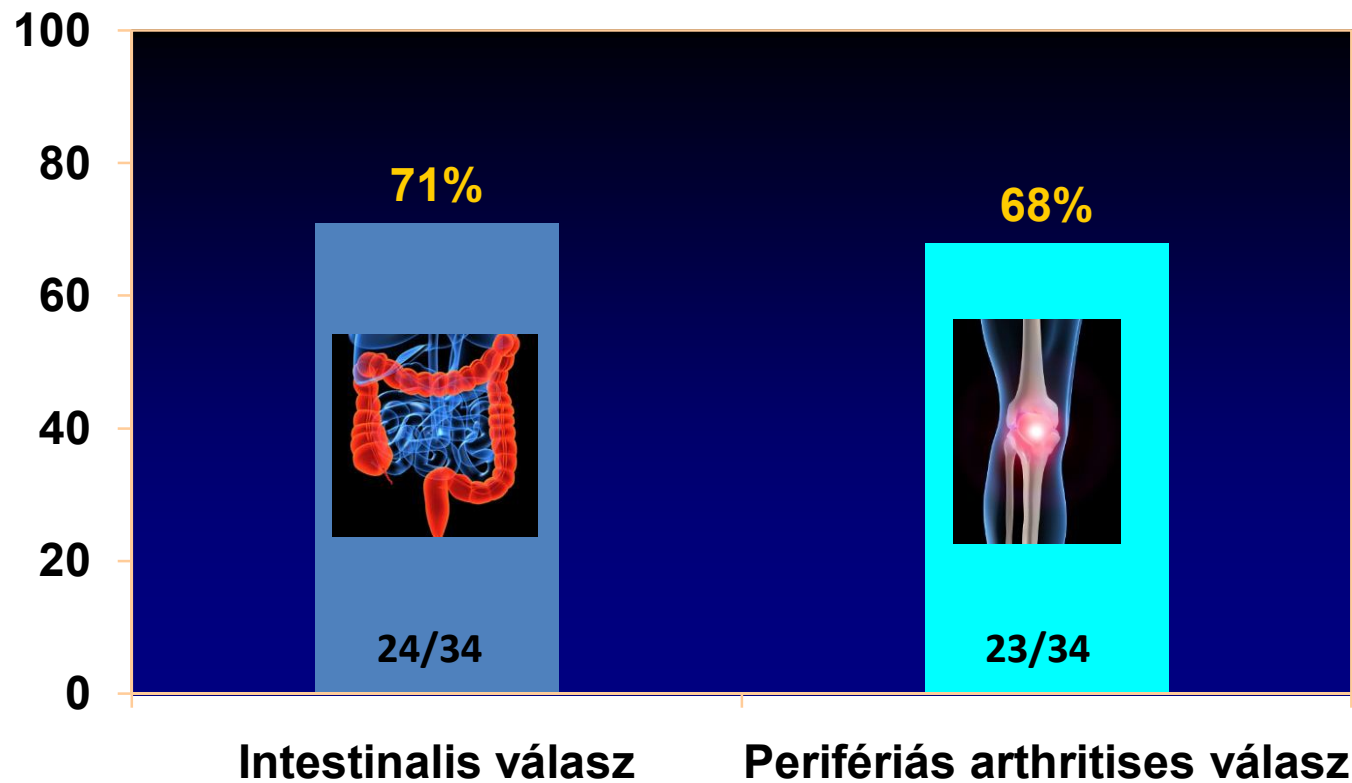
Perifériás arthritis IBD-ben: steroid kezelés

- Perifériás arthritis általában nem igényel szisztémás steroid kezelést
 - Perifériás arthritis esetén lokálisan adható
- NSAID-ok helyett gyulladásos béltünetek esetén
 - Jelentős gyulladásos aktivitás esetén (CRP) átmenetileg



Infliximab hatékonysága IBD-hez társuló perifériás arthritis esetén

A kezelésre adott válasz (IFX 5 mg/kg) bélbetegség és perifériás arthritis vonatkozásában



Infliximab hatékonysága IBD-hez társuló perifériás arthritis kezelésében

<i>Szerző</i>	<i>Study</i>	<i>N</i>	<i>Diagnózis</i>	<i>Alkalmazás</i>	<i>Javulás</i>
Rispo. ¹	Nyílt vizsgálat	6	perifériás arthralgia és CD	5 mg/kg IFX a 0,2,6. héten	A 10. hétre valamennyi komplett választ mutatott
Kaufman al. ²	Nyílt vizsgálat	11	Arthralgia és CD	Egy 5 mg/kg IFX infúzió	A 2. héten a 11 betegből 7 mutatott klinikai javulást



Perifériás arthritis IBD-ben: sebészeti kezelés

- Colitis ulcerosa: a teljes procto-colectomia a perifériás arthritis (oligoarthritis) remisszióját okozhatja
- Crohn betegség: az érintett bélszakasz eltávolítása nem befolyásolja az ízületi gyulladást
- Polyarticularis formát nem javítja befolyásolja a sebészeti beavatkozás



Spondylitis ankylopoetica (SPA)/ sacroileitis IBD- ben



Spondylitis ankylopoetica (SPA)/ sacroileitis IBD-ben

- A SPA ritkán, a sacroilitis gyakran tünetmentesen jelenhet meg IBD-ben
- Prevalencia:
 - SPA IBD-ben: 1-6%
 - Izolált sacroileitis in IBD-ben: 18-52%
- Mindkettő független a bélbetegség aktivitásától
- Etiológia:
 - SPA: erős genetikai asszociáció HLA-B27-tel vagy ehhez kapcsolódó génnel
 - Izolált sacroileitis: kevésbé nyilvánvaló



SPA/ Sacroileitis IBD-ben: Kezelés

- Fizioterápia¹
- IBD kezelése befolyásolhatja az aktivitást¹
 - NSAID-ok
 - COX-2 gátlók
 - Corticosteroidok
 - 5-ASA
 - Anti-TNF α : infliximab²⁻⁴, adalimumab



SPA/ Sacroileitis IBD-ben: Általános kezelési elvek, fizioterápia

- Cél: gerinc mobilitásának fenntartása
 - Deformitások megelőzése
 - Légzőfunkciók fenntartása
 - Rokkantság kialakulásának megakadályozása
- Eszközök:
 - Légzőgyakorlatok
 - Gerinctorna
 - Úszás



SPA/ Sacroileitis IBD-ben: NSAID-ok, fájdalomcsillapítók

- NSAID: IBD exacerbatioját okozhatja
 - Coxibok rövid távon jobban tolerálhatók, de cardiovascularis rizikót növelik
 - Bélbetegség romlása esetén félbeszakítandó
 - Nyugalomban lévő bélbetegség esetén a rizikó kisebb
- Fájdalomcsillapítók
 - Codein tartalmúak obstipációt okozhatnak
 - Distalis bélbetegség esetén esetén problémás



SPA/ Sacroileitis IBD-ben: steroidok

- IBD-ben
 - aktivitás esetén remisszió elérésére
- Sacroileitis/SPA
 - Localis steroid: SI ízület injekciója hatásos, de rövid távú
 - Szisztémás steroid: SPA-ban kevésbé hatékony



SPA/ Sacroileitis IBD-ben: sulfasalazine, methotrexate

- Sulfasalazine, Pentasa,
- Methotrexate

Hatásos IBD-ben, de nem hat a gerinctünetekre



Infliximab hatékonysága az IBD-hez társuló sacroileitis kezelésében

- 15/30 CD-s beteget extraintestinalis manifesztációval (5 mg/kg) infliximabbal kezelték a 0., 2., és 6. héten
 - Articularis EIM: 5 betegnél sacroiliitis, 5 betegnél spondylitis és 6 betegnél perifériás arthralgia
- A 10. hétre valamennyi beteg javulást mutatott az EIM-ben és CD-ben és el tudták hagyni a steroid kezelést
- ASAS20 és ASAS40 javulás 80 és 60% volt ízületi tünetek vonatkozásában

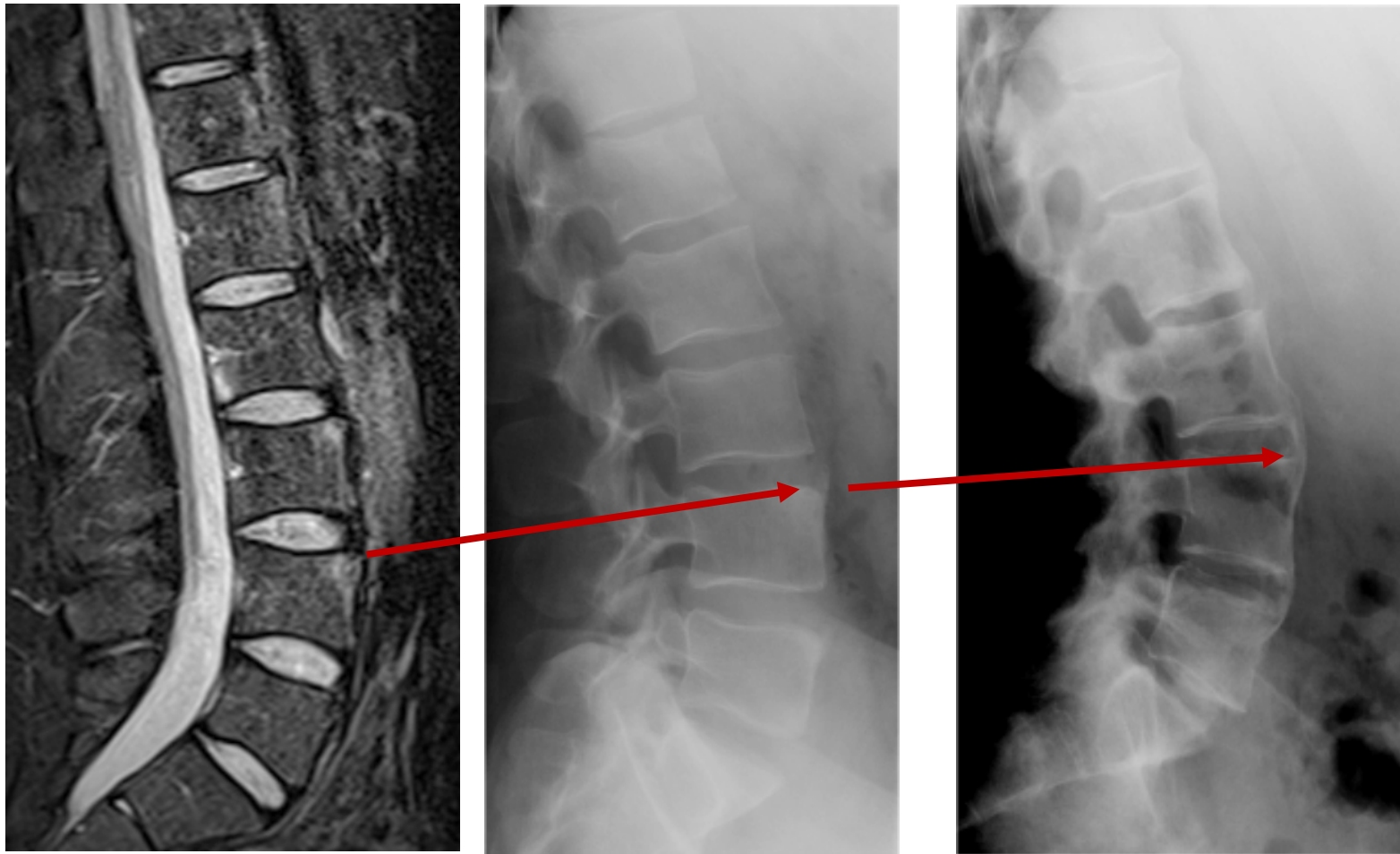


RHAPSODY: a vizsgálat felépítése



[†]betegeknek AU fellángolással a vizsgálat előtti évben lehetőség volt kezelés folytatására a 20. hétig. Azoknak a betegeknek akik számára az adalimumab az adott országban nem volt hozzáférhető, a kezelés a 20. hétig folytatható volt.

Az ankylosis gyulladásból fejlődik ki?
Az ankylosis késleltethető/megelőzhető?



Osteoporosist magyarázó hipotézisek

- Nemi hormon deficiencia betegekben?
 - Kérdéses eredmények
- Gyulladásos citokinegyensúly megbomlása
 - TNF- α , IL-6, IL-1
 - Szignifikáns korreláció csont turnover markerekkel
- Klinikailag tünetmentes bélgyulladás
 - Betegek 2/3-ában histológiailag kimutatható gyulladás
 - NSAID rontja
- MULTIFAKTORIÁLIS: genetikai faktor, gyulladás, gyógyszer mellékhatás, bélgyulladás, csökkenő fizikai aktivitás

Összefoglalás

- A gyulladásos bélbetegség agresszív kezelése mellett az extra-intesztinális tünetek célzott terápiája megfontolandó.
- A betegséghez társuló osteoporosis a gyulladásos mediátorok (pl. TNF- α , IL-6) emelkedett szintjével magyarázható
- IBD asszociált arthropathiák esetén az gyulladásos bélbetegség jellege és az arthritises manifesztációk határozzák meg az alkalmazható készítményeket.
- A TNF- α elleni monoklonális antitestek egyértelműen hatásosak az IBD, a társuló arthritis kezelésében és a secunder osteoporosis prevenciójában.

A szeminárium során elhangzott előadás az Európai Unió és Magyarország támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával a TÁMOP 4.2.4A/2-11-1-2012-0001 azonosítási számú „Nemzeti kiválóság Program- Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.