

OSTEOARTHROSIS

A legfrissebb újdonságok gyakorlati megközelítése

Pethő Zsófia dr.

*Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
Reumatológiai Tanszék,
Debrecen*



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

Az arthrosis (osteoarthrosis) igen gyakori és súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezető állapot, amely miatt a degeneratív mozgásszervi betegségek jelentős gazdasági terhet képviselnek. A gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelések, műtéti eljárások, protézisbeültetések direkt költsége mellett a beteg, illetve a gondozó család aktív munkából való átmeneti vagy végleges kiesése is hatalmas indirekt terhet jelent. A növekvő átlagéletkor és az ülő életmód, a csökkenő fizikai aktivitás és az elhízás egyre gyakoribb a populációban világszerte. Tekintettel arra, hogy a tünetek és a destruktív eltérések súlyossá válása sokszor évtizedeken keresztül zajlik, alapvetőnek tűnik a folyamat korai szakaszban való felismerése, megelőzése. Így szociális és szakmai igény a megfelelő tüneti kezelés és a progresszió lassítása, amelyre időről időre az ízületi lokalizációtól függően újabb vizsgálatok, ajánlások jelennek meg.

BEVEZETÉS

Az arthrosis (az angolszász irodalomban osteoarthritisként említik) a leggyakoribb heterogén betegségcsoport, amely az ízületi porc integritásának megszűnésével és az ehhez társuló csonteltérésekkel jár. Emellett ízületi fájdalom, merevség, deformitás és következményes funkciókiesés, ezáltal mozgáskorlátozottság is jellemzi. Tágabb értelemben véve az arthrosis olyan mechanikai és biokémiai események sorozata, amely felborítja a porc és a porc alatti csontállomány fejlődésének és degradációjának egyensúlyát. Számos faktor játszhat szerepet a kialakulásában: genetikai faktorok, fejlődéstani kórállapotok, metabolikus, illetve traumás okok (1, 2).

lemben vett arthrosis prevalenciája jóval magasabb, mint a szimptómás eseteké, a térd- és a kéz kisízületek érintettsége gyakoribb a csípőnél, és szignifikánsan gyakoribb nőknél. Emellett az életkorral a prevalencia nő, 50 éves kor felett nők esetében szignifikánsabb ez a növekedés. A 70 éves korosztályban radiológiai eltérések megjelenése 80-90%-ra tehető a kéz kisízületein (3, 4). A térdízületi arthrosis világszerte az arthrosis 85%-át teszi ki, a globális populációban a diabétesz mellett ez a másik leggyakoribb, rokkantsághoz vezető ok, a rokkantévek száma pedig az elmúlt években növekszik (4). Emellett gyakoribbak a depresszív állapotok, a szuicid hajlam, a memória csökkenése, a hangulati és az alvászavarok (3).

EPIDEMIOLOGIA

Az arthrosis prevalenciája világszerte növekvő tendenciát mutat, leggyakoribb a térdízületi lokalizáció, majd a kéz és a csípő. Összességében bizonyított, hogy a radiológiai érte-

AZ ÍZÜLETI PORC FELÉPÍTÉSE

Az arthrosis morfológiai szempontból az ízületi porc pusztulásával, a csontszéli osteophytaképződéssel, a csont subchondralis sclerosisával jellemezhető, amely a teljes ízület

pusztulásához, társuló tünetekhez vezet. A porcszövet funkciójának és a funkció károsodásának megértéséhez a szövettani szerkezet érintőleges ismerete szükséges. A porcszövet felépítésében részt vesznek a porc integritásáért, a mátrixkomponensek folyamatos megújulásáért felelős porcsejtek, a szövet fizikai hatásaiért felelős II-típusú kollagénrostok, közöttük a hialuronsavat és a kapcsolódó proteoglikán makromolekulákat tartalmazó sejtközi állomány (extracellularis matrix, ECM) (1).

PATOMECHANIZMUS

Az arthrosis komplex patogenezisében nemcsak mechanikai, hanem metabolikus és gyulladásos okok is részt vesznek. Az arthrosis megjelenésében is heterogén, amely több alapvetően jellemző tulajdonság alapján különböző fenotípussal jellemezhető. A fenotípusok között számos eltérés van, de bizonyos mértékben mindben megtalálható az öregedés, a biomechanikai faktorok és a metabolikus változások és a gyulladás. Ez a szemlélet a hagyományos megközelítést kissé módosítja, amely új, fenotípus szerinti kezelések fejlesztésére adhat lehetőséget (1. ábra) (5).

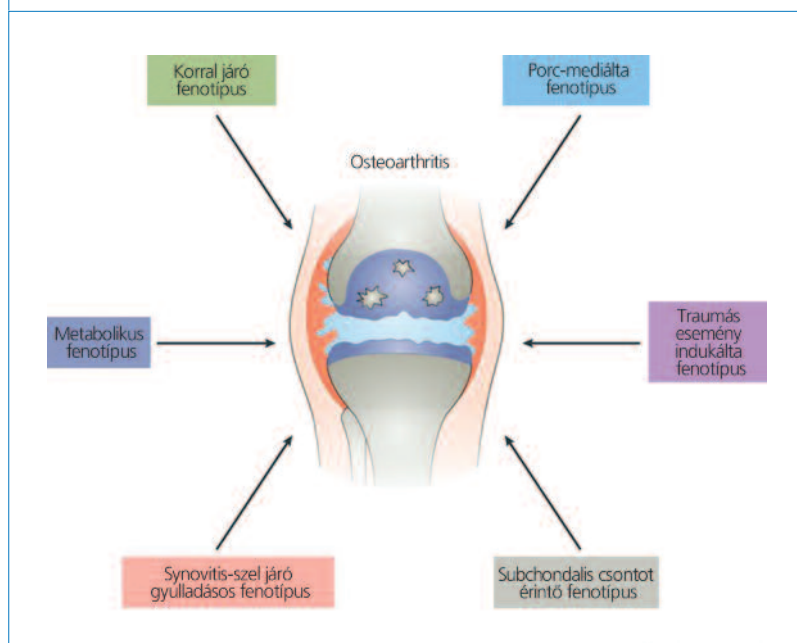
Az arthrosis a reparációs és destruktív folyamatok közötti egyensúly megbomlásával kezdődik. A folyamat kezdetekor a szövet víztartalma nő, szöveti ödémát, így a kollagénhálózat gyengülését okozza. A porc ellenálló képessége a külső erőhatásokkal szemben

csökken, felszínén apró repedések keletkeznek, amelyek a súrlódásmentes elmozdulás csökkenésével járnak. A II-es típusú kollagén mennyisége csökken, helyére I-típusú kollagén kerül, csökken a proteoglikántartalom, és a GAG-láncok rövidülnek. Ezen változások kihatnak az ECM vízmegtartó képességére, ezáltal a teherviselő ízületekben a terhelés áttevéődik a subchondralis csontra (4). A mátrixdegradációs enzimek között megemlítendő az ADAMTS-család (ADAMTS-4 és -5), amely jelentős szerepet játszik az aggregánsmolekulák hasításában. A mátrix metalloproteinázok (MMP) cinkdependens endopeptidázok, amelyek az ECM-fehérjék mindegyikének degradációjára képesek. Az MMP-eket porcsejtek, synoviocyta, illetve osteoblastok termelik mechanikai stressz vagy citokinek hatására.

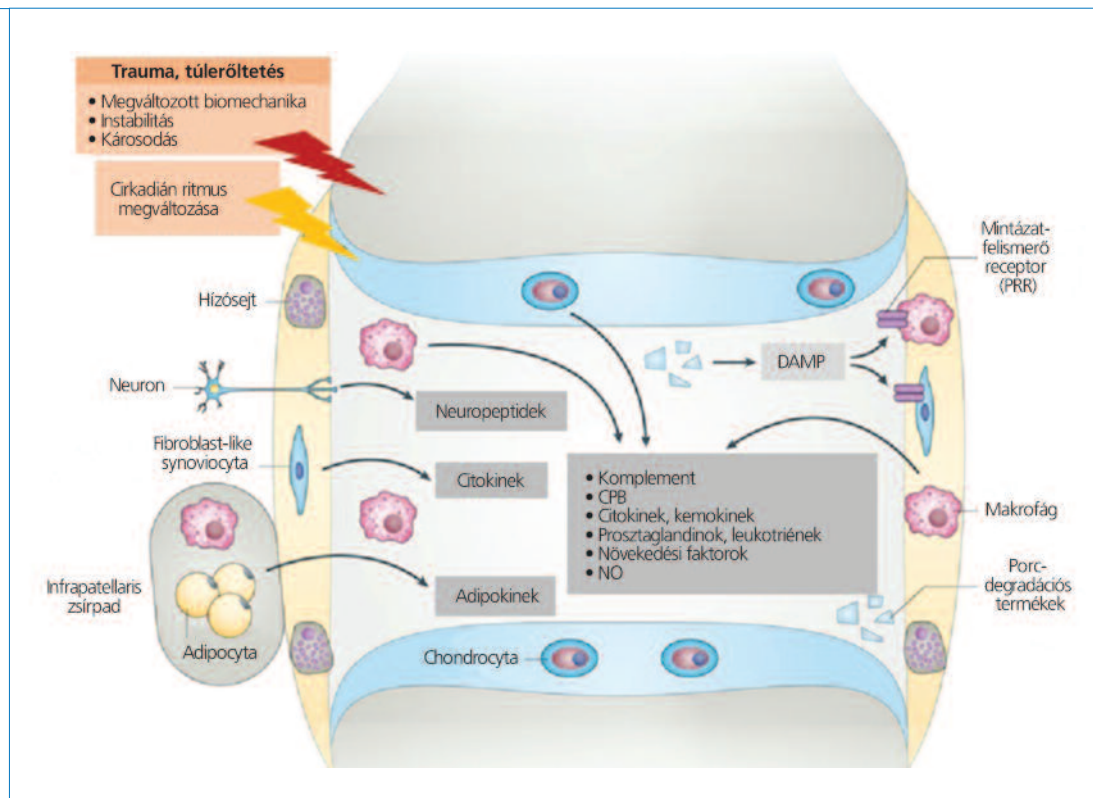
Az arthrosis korai fázisában a porcsejt nyugalmi állapota megszűnik, a fokozott ECM-szintézis mellett számos porcsejt elveszti a stabil molekuláris jellegzetességeit, a hipertrofia irányában mutató markerek expressziója fokozódik. Ezen hipertrofiás chondrociták az érés terminális fázisát képviselik, és jellemzően X típusú kollagén, VEGF (= vascular endothelial growth factor) és MMP-13 termelését végzik (4). Ismeretes, hogy az öregedés és a gyulladás együttesen részt vesznek az ízületi és a musculosceletalis kórképek kialakulásában és progressziójában. Az „inflammaging” kifejezés éppen a fiziológias öregedéssel járó, alacsony aktivitású gyulladás fennállására utal. Az aktivált porcsejtek számos proinflammatorikus citokin termelését is végzik, illetve az öregedéssel összefüggő markerek expresszióját fokozzák (6).

A synovialis gyulladás tehát egyre inkább felismert szerepet játszik az osteoarthritis patomechanizmusában. A porcdegradációs termékek a synovialis gyulladást fokozzák, a gyulladt synovium pedig további katabolikus enzimek és proinflammatorikus citokinek termeléséért felelős, amely a folyamat pozitív feedbackjét erősíti. A citokinkirámlás folyamatát az oxidatív stressz is fokozza. A synovialis gyulladás hátterében olyan innate, immunrendszert aktiváló triggererek állnak, mint pl. a mátrixmolekulák, komplement kristályok (4). Az elmúlt években előtérbe került az infrapatellaris zsírpád (Hoffa-zsírpárna) patogenetikai szerepe, amely a gyulladásához és az arthrosishoz kapcsolódó speciális szövet. Számos szolubilis faktorról rendelkezik, zsírsejtek, makrofágok, T-sejtek, mesenchymális

1. ábra:
Az arthrosis
fenotípusai.
Evidenciák alapján
az arthrosis alcsoportokra osztható
a patomechanizmus
kulcsképe alapján.
A csont, a porc és
a synovium is érintett
gyulladás, sérülés,
biomechanikai
változások, immun-
moduláció, illetve
metabolikus okok
által (5)



2. ábra:
Az alacsony aktivitású
gyulladás molekuláris
mechanizmusa
arthrosisban (9)



őssejtek vannak jelen. Protektív és progressziót fokozó szerepe is ismert (6).

Az IL-1 β és a TNF- α a porc degradációs folyamatának kulscitokinjei, amelyek összességében az MMP-k és egyéb katabolikus proteázok expresszióját serkentik, az ADAMTS-4 és -5 expresszióját és termelését, a prosztoglandin E2 szintézisét indukálják. Ezen citokinek az NO-termelést fokozzák az NO-szintetáz indukciójával, így további citokinek vesznek részt a folyamatban (IL-6, IL-17, -18 és az IL-8 kemokin).

Egyéb szisztémás mediátorok is ismertek, amelyek triggerelhetik a mediátorok produkcióját. Az adipokinek (resistin, leptin, adiponectin) proinflammatorikus hatása az elmúlt években egyre nyilvánvalóbb. A metabolikus stressz által kiváltott gyulladás („metainflammation”) háttérben a metabolikus túlterhelés áll, amely végső soron oxidatív stressz és gyulladás circulus vitiosusában nyilvánul meg. Az ún. metainflammation elemei (a testzsír, az adipokinek, a proinflammatorikus citokinek, az akut fázis fehérjék, az excesszív diéta, a D-vitamin-hiány) mind az OA metabolikus fenotípusa megelőzésének és kezelésének célpontjai lehetnek (2. ábra) (8).

Ezek alapján látható, hogy az arthrosis folyamata egy egyensúlyi helyzet felborulásán alapuló, számos súlyosbító faktorról rendelkező, komplex folyamat, amelyben mind biomecha-

nikai, mind metabolikus, mind immunológiai tényezők jelentős szerepet játszanak. Az elmúlt években feltárt, jelentőséggel bíró tényezők szerepe pedig egyre nő, ami a folyamat megértését segíti.

KLINIKAI KÉP, DIAGNÓZIS

Az arthrosis felismerése alapvetően a klinikai megjelenésen, a tüneteken alapul. A bevezető tünet a fájdalom, emellett néha jelentősebb ízületi merevség is kialakul, amely típusosan 30 percen belül, átmozgatás hatására csökken. Jellemző az ún. „indítási fájdalom”, amely szintén a pihenést követő ízületi merevséggel magyarázható. A diagnózis felállításánál figyelembe kell venni az életkort, illetve a számos fennálló, arthrosishoz vezető, első vizsgálat során fellelhető rizikófaktor jelenlétét. Az arthrosis gyulladásos fázisában a tünetek is gyulladásra utalnak (pl. nyugalmi fájdalom, fizikálisan melegebb, duzzadt ízület), a folyamat stádiumának megfelelően pedig jellemző deformitások, a környező izomzat atrophijája figyelhető meg (1. táblázat). Képalkotó vizsgálat rutinszerűen nem javasolt az arthrosis diagnosztikájában, azonban a fájdalom egyéb okainak kizárására, a folyamat stádiumának meghatározására, esetleg műtéti elbírálás előtt az elvégzése javasolt. Laboratóriumi vizs-

	EULAR	ACR
50 év feletti életkor		○
Tünetek		
Fájdalom	●	●
Reggeli ízületi merevség <30 perc	●	○
Funkcionális eltérés	●	
Klinikai megjelenés		
Krepitáció	●	○
Mozgáskorlátozottság	●	
Csontos kiszélesedés	●	○
Csontszéli nyomásérzékenység		○
Nincs tapintható melegség		○
EULAR-kritérium: ● kötelező kritérium; ACR-kritérium: ● kötelező kritérium; ○ 3 vagy több kritérium		

1. táblázat:
A térdízületi arthrosis
EULAR- és ACR-
kritériumai (8)

gálattal az arthrosis gyulladásos fázisában az általános gyulladásos paraméterek lehetnek emelkedettek, ez azonban elsősorban differenciáldiagnosztikai jelentőséggel bír (1, 7).

KEZELÉS

Az arthrosis korai kezelése részben a betegség gyakorisága, részben a jelentős gazdasági, társadalmi teher miatt kiemelkedő jelentőségű. A kezelés, mint számos egyéb patológiás állapotban, individuálisan történik, de igen fontos része a megelőzés, a betegek oktatása az életmódi rizikótényezőkről, illetve korai állapot felismeréséről, amely nem igényel egyéni megítélést. A kezelés célja minden esetben a fájdalom csillapítása, a funkció javítása, a további károsodás megelőzése, ezáltal az életminőség javítása. A kezelési stratégiát a kezelőorvos az érintett ízületek lokalizációja, a folyamat stádiuma, a fájdalom erőssége, a fennálló rizikófaktorok és egyéb társbetegségek figyelembevételével állítja fel (10).

NEM GYÓGYSZERES KEZELÉS

A legtöbb ajánlás szerint a nem gyógyszeres kezelési eljárások képezik az első vonalbeli kezelés alapját. A betegedukáció, a gyógytorna, a testtömegkontroll, a segédeszközök alkalmazása alapvető a kezelés kiegészítéseként. Minden esetben szükséges a beteg felvilágosítása betegsége természetéről, a prognózisról, a kezelési lehetőségekről. A gyógytorna nemcsak az izomerő növelésében és a funkció javításában, de a fájdalom csökkentésében is hatékony, amely térdízületi arthrosis

esetében magas evidenciával rendelkezik. A hosszú távú adherencia kialakításában is kiemelkedő, illetve a gyógytorna hátrítása is bizonyítottan negatív hatással bír. A testsúlykontroll szerepére vonatkozóan – bár ismeretes a hatása egyéb típusú arthrosis esetében – magas evidencia csak térdízületi arthrosisban létezik. Egyértelműnek látszik azonban, hogy a diéta és a gyógytorna kombinált alkalmazása együtt hatékonyabb. A balneoterápia, a manuálterápia és a taping hatékonyságára is vannak adatok.

GYÓGYSZERES KEZELÉS

A fájdalomcsillapítás a kezelés egyik alappillére. Első vonalban a legtöbb ajánlás szerint paracetamol, illetve nem szteroid típusú gyulladáscsökkentők (NSAID) alkalmazása javasolt. A paracetamol elsőként választandó, de számos esetben a hatékonysága vitatott, önállóan alkalmazva így nem vált gyakorlattá.

A topikálisan alkalmazott NSAID nemcsak a fájdalomcsillapításban, de a funkció javításában is sikeresnek ítéltető, mindemellett pedig a mellékhatásprofil igen kedvező. Az orálisan alkalmazott NSAID-ok klinikailag releváns hatékonysággal bírnak, különösen a gyulladásos tünetekkel rendelkező esetekben, amely az alkalmazott hatóanyagok és dózisok széles skáláján is megfigyelhető. A biztonságossági profiljuk miatt azonban az alkalmazásuk, a választott hatóanyag és dózis individuális megítélése kiemelendő, preferáltan rövid ideig és a legkisebb hatékony dózisban javasolt az alkalmazásuk.

Intraartikulárisan alkalmazott kortikoszteroid elsősorban térd- és csípőízületi arthrosisban javasolt azokban az esetekben, amelyekben a topikálisan és orálisan alkalmazott fájdalomcsillapítás nem volt hatékony. Azokban az esetekben figyeltek meg jelentős hatékonyságot, ahol a fájdalom kifejezettebb volt, illetve gyulladás fennállása esetén. Hosszú távú hatékonysága azonban ez idáig megkérdőjelezhető, így alkalmazása rutinszerűen nem ajánlott. Refrakter fájdalom esetén a szerotonin-reuptake-gátló duloxetin alkalmazása ajánlott antidepresszáns, centrális fájdalomcsillapító és anxiolitikus hatása miatt. Különösen neuropathiás vagy centrális fájdalom esetén hatékony, klinikailag releváns, bizonyított hatékonysággal rendelkezik a fájdalomcsillapítás és a funkció javítása szempontjából is.

Tramadol- és tramadoltartalmú gyógyszerkombinációk alkalmazása ma már széles kör-

ben elterjedt, elsősorban kedvező mellékhatásprofiljuk miatt.

Az ajánlások alternatív kezelésként említik az intraartikulárisan alkalmazott hialurosavat, amely a legtöbb vizsgálat szerint megalapozott hatékonysággal bír. Az orális glükózamin-szulfát és a kondroitin-szulfát alkalmazása a mindennapi gyakorlat része, elsősorban a megelőzés és a korai stádiumban ajánlott az alkalmazásuk, nemcsak a fájdalomcsillapítás és a funkciójavítás esetében bizonyítottan hatékonyak, de számos egyéb előnnyel is rendelkeznek.

SEBÉSZI KEZELÉS

A térdízületi tükrözés az egyik leggyakrabban végzett elektív ortopédiai beavatkozás térdarthrosis kezelésében, habár a hatékonyságára nézve szigorú evidenciák nincsenek. Számos esetben részleges vagy teljes meniscusruptura indokolja a műtétet. Tekintettel arra, hogy a meniscectomiát követően számos vizsgálat során gyorsult az arthrosis progressiója, súlyos műtéti komplikációk léphetnek fel, növeli a rizikót a protetizálás szükségességére, az ajánlásokban tükröződik az artroszkópia negatív megítélése a térdízületi arthrosis kezelésére. Az evidencián alapuló gyakorlatban még mindig szakadékok képez az igen nagy gyakorisága miatt.

Az ízület totális protetizálása végstádiumú osteoarthrosis esetén klinikailag releváns és költséghatékony eljárás. A protézis szükségességének mérlegelése 6 hónap sikertelen konzervatív kezelést követően javasolt, amennyiben a beteg életminőségét a súlyos fokú arthrosis nagymértékben rontja. Ebben az esetben a járási nehezítettség a mindennapi tevékenységek ellátása, önellátása, alvási nehézségek lehetnek a döntő szempontok (9).

MEGELŐZÉS

Annak ellenére, hogy az arthrosis az egyik leggyakoribb mozgásszervi kórkép, a primer prevenció még gyerekcipőben jár. Számos, arthrosishoz vezető rizikófaktor nem befolyásolható, vagy csak magas rizikójú csoportként definiálható. A túlsúly és az elhízás bizonyított rizikófaktorok, számos vizsgálat alátámasztotta, hogy a testsúly csökkentése az arthrosis incidenciáját csökkenti, de magas evidenciájú vizsgálatok a megelőzés hatékonyságát illetően a magas rizikójú csoportban még nem állnak rendelkezésre (10).

MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt évek megfigyelései, tapasztalatai alapján várható, hogy a következő évtizedben globálisan növekedni fog az arthrosis incidenciája, ezáltal a leggyakoribb megbetegedésé válhat. Számos munkacsoport ajánlásai elérhetőek már, de a térdízületi arthrosis kezeléséhez képest a perifériás ízületek nem gyógyszeres kezelési ajánlásai még mindig szegényesek. Minthogy az arthrosis egy lassan progrediáló, irreverzibilis, súlyos ízületi destrukciót okozó betegség, igen fontos a korai stádiumban való megfelelő kezelése, amelyhez korai diagnosztikai kritériumok lennének szükségesek. A képalkotó vizsgálatoknak alapvetően nincs helyük a diagnosztikában, azonban a sikeres protetizálás fontos prediktív faktora, így a sebészi előkészítés során szerepe vitathatatlan. Tekintettel a nagy esetszámmra, szinte minden szakterületen, elsősorban a háziorvosi gyakorlatban találkozhatunk arthrosisban szenvedő beteggel, így a tünetek felismerése, a kezelés elindítása, illetve az esetleges komorbiditások miatt multidiszciplináris szemlélet szükséges.

IRODALOM

1. Gömör B. *Klinikai Reumatológia*, Budapest: Medicina; 2005. p. 44–48.
2. Pethő Zs. Glükózamin-szulfát és kondroitin-szulfát szerepe a porcokopás kezelésében; *Gyógyszerész Asszisztens Továbbképzés*; 2019; 8 (3): 16–19.
3. Ernest R, Vina C, Kwok K. *Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update*; *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 160–167.
4. Lories R, Neerinx B, Kloppenburg BM. *Osteoarthritis: Pathogenesis and clinical features*; *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*, 2015; Chapter 30; 811–846.
5. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. *The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis* *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(5): 302–311.
6. Mobasheri A, Batt M. *An update on the pathophysiology of osteoarthritis*; *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 59 Elsevier 2016; 333–339.
7. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. *An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad*; *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6): 225.
8. Wang X, Hunter D, Xu J, et al. *Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis*; *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(1): 22–30.
9. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. *Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis*. *Nat Rev Rheumatol*, 2016; 12(10): 580–92.
10. Hunter J, Bierma-Zeinstra S. *Osteoarthritis*; *Lancet* 2019; 393: 1745–59.