

# חידושים בתחום מחלות קרוהן וקוליטיס כיבית

בשנים האחרונות למדנו שיש מספר רב של מחלות IBD מסוגים שונים, כאשר כל אחת פועלת אחרת. מעבר ליעדי טיפול חדשים, השיטה הפרואקטיבית מבטיחה שימוש מופחת בסטרואידים, אשפוזים מיותרים וסיבוכים ותוביל לתפנית בטיפול ולתקווה לכלל חולי IBD

ד"ר ערן זיתן

מהימן לרמת פעילות המחלה, כלומר חולה שמתלונן על שלשולים וכאבי בטן לא בהכרח סובל ממחלה פעילה ולהיפך - חולה שלא סובל משלשולים או מכאבי בטן, יכול להיות עם מחלה פעילה עם כיבים עמוקים במעיין - דבר, המקשה על מעקב אחר חולי מחלות מעי דלקתיות ומצדיק מעקב בעזרת כלים אובייקטיביים להערכת רמת הדלקת.

בדיקת צואה הנקראת קלפרוטקטין הינה בדיקה לא פולשנית, שיכולה למדוד מבחינה כמותית את רמת הדלקת בעיקר במעי הגס. בעזרתה ניתן לעקוב אחר אותם חולים נמצאים בהפוגה סימפטומטית ויוצאים בהדרגה מאיזון, ואולי נמצאים בשלב טרום התלקחות גם כשהחולה ללא תסמינים. לאחרונה פורסמו מספר עבודות התומכות בכך שבדיקת צואה לקלפרוטקטין מתחת ל-100 בקבוצת חולים סלקטיבית, קוליטיס כיבית ובחולי קרוהן קוליטיס, הינה מדד מהימן להפוגה אנדוסקופית ואולי אף היסטולוגית. הבדיקה החדשה יכולה לעזור לרופא במקרים מסוימים להימנע מקולונוסקופיה מיותרת, כמו כן היא מאפשרת לעקוב אחרי יעילות הטיפול התרופתי ולאזן את החולים בצורה איכותית יותר, שאולי תביא לשיפור בתוצאות הטיפול, התאמת מינוני תרופות ואולי אף הפחתת סיבוכים ותחלואה עתידית.

חשוב להבין שתוצאת בדיקת קלפרוטקטין אינה ספציפית, וצריך להשתמש בה בחוכמה לאור מגבלותיה. בדיקה לא תקינה יכולה לנבוע גם מזהום, מתרופות נוגדות דלקת שיכולות ליצור כיבים, ועוד. כמו כן בדיקה שלילית, כלומר תקינה, אינה שוללת מחלה פעילה בעיקר אם המחלה ממוקדת במעי הדק, ועל כן יש לנתח את תוצאות הבדיקה בהירות רבה, ובהתייעצות עם רופא מומחה לגסטרואנטרולוגיה.

על אף ההתלהבות הרבה הקיימת היום בעולם הגסטרו מבריקת צואה לקלפרוטקטין ומספר בדיקות לא פולשניות אחרות, יש לצנן את ההתלהבות ולהכות למחקרים פרספקטיביים גדולים שיאוששו או יפריחו את הנאמר לעיל.

בסטרואידים, אשפוזים מיותרים וסיבוכים מבניים, שבעטיים נזקקים ללא מעט ניתוחים.

מה חדש, אם כן? ראשית חשוב לזכור שאין קשר בין שלשולים ו/או כאבי בטן לדרגת פעילות המחלה, כלומר, חולים רבים עם קרוהן ותסמונת מעי רגיו יכולים להתייצג עם שלשולים וכאבי בטן ללא דלקת פעילה, לא מבחינה אנדוסקופית ולא מבחינת מעבדתית. נמצאים ברמיסה אובייקטיבית. עובדה זו מעט מטרידה משום שמרבית המחקרים הקליניים שעל פיהם נכנסו תרופות לשוק פעלו על סמך תסמינים ומדדים סובייקטיביים לא מהימנים. מחקרים נוספים הראו שחולים רבים הנמצאים ברמיסה קלינית ללא שלשולים וללא כאבי בטן ואשר עברו בדיקות שכללו קולונוסקופיה, MRE, וצואה לקלפרוטקטין/CRP נמצאו עם דרגת פעילות בינונית עד קשה על אף שהם חשים בטוב. עובדה זו הטרידה עוד יותר את כלל מומחי IBD בתחום אשר הביא לשינוי דרמטי בגישה וביעדי הטיפול בחולי IBD.

הגישה הטיפולית החדשה כיום היא מעבר מהשיטה הפסיבית תלוית התסמינים לשיטה הפרואקטיבית שמנטרת את החולה באופן רציף הן בזמן התלקחות והן בזמן רמיסה, על פי מדדים אובייקטיביים. בהתאם לכך, מטרת הטיפול במחלות מעי דלקתיות עוברת היום תהליך של הגדרה מחדש, משליטה בסימנים קליניים בלבד, לשליטה ועצירה של התהליך הדלקתי: טיפול מכוון מטרה (Treat to target), כאשר המטרה היא להביא את החולה לרמיסה (הפוגה) עמוקה מעבדתית (CRP, צואה לקלפרוטקטין), אנדוסקופית (אילי-קולונוסקופיה), הרמייתית (CTE/MRE) והיסטולוגית.

## בדיקת צואה לקלפרוטקטין

מחלה פעילה לאורך זמן אשר אינה מטופלת יכולה להשפיע על איכות חייו של החולה ולהביא לירידה בתפקודו היומיומי ולהיעדרות מהלימודים ומהעבודה. חשוב לזכור שהיום ידוע שהסימפטומים, תלונות סובייקטיביות של החולים, אינם בהכרח מדד

שרות אלפי ישראלים סובלים ממחלות מעי דלקתיות, קרוהן וקוליטיס כיבית. ישראל ניצבת בראש המדינת המערבית בהן קיימת שכחות גבוהה במיוחד של מחלות מעי דלקתיות והגורמים להן לא לגמרי ידועים. מה שכן ברור הוא שהמחלות הללו, שבעבר נחשבו נחלת מערכת העיכול בלבד, עלולות לגרום למגוון רחב מאוד של תסמינים שכלל אינם קשורים למערכת העיכול, וכוללים חולשה, עייפות, כאבי שלד ומפרקים, אנמיה, נגעים עוריים ובעיות אחרות. נכון לשנת 2016 בישראל מאובחנים כ-40 אלף חולי קרוהן וקוליטיס כיבית. על פי ההערכות "מסתובבים" אלפים רבים נוספים במשך שנים עם תסמיני המחלה, במערכת העיכול ומוחצה לה - ועדיין אינם מאובחנים. בעבר מקובל היה לחשוב שהגורמים למחלת קרוהן הם תורשתיים ואוטואימוניים, השכיחים בעיקר ביהודים, ובייחוד ביהודים ממוצא אשכנזי. כיום, מראים המחקרים החדשים שהמצב אינו כך. היום אנו מבינים שבנוסף למרכיב הגנטי, שהוא בעל משקל לא מבוטל, המרכיב הסביבתי-תזונתי, מעמד סוציאקונומי גבוה, עורך היגיינה, זיהום אוויר, מים ומזון מתועש השכיחים בחברה המערבית, ואולי אף סטרס נפשי - הביאו לעלייה דרמטית באבחון ובתחלואה של חולי קרוהן וקוליטיס כיבית בעשור האחרון.

## מהם יעדי הטיפול החדשים בחולי קרוהן וקוליטיס כיבית?

בניגוד ליעדי הטיפול שהיו נוהגים בעשורים הקודמים, בשנים האחרונות הוגדרו מחדש יעדי הטיפול המעקב בחולי קרוהן וקוליטיס כיבית (מעבר מהשיטה הפסיבית לשיטה הפרואקטיבית). חשוב לזכור שאם בעבר פעלנו על פי השיטה הפסיבית, כלומר כל זמן שאין התלקחות קלינית, ו/או החולה נמצא ברמיסה קלינית (ללא כאבי בטן, וללא שלשולים) אין צורך בהתערבות כלשהי, היום אנו מבינים דברים מעט אחרת. השיטה הפסיבית שפעלנו בה בחמשת העשורים האחרונים הביאה לשימוש נרחב ולא מוצדק

## חשיבות הטיפול התרופתי במניעת הישנות ההתקפים ושיפור איכות החיים

הטיפול במחלות מעי דלקתיות התפתח רבות בשנים האחרונות, עם הגעתן של התרופות הביולוגיות. קבוצת תרופות אחת הינה הנוגדנים לחלבון TNF (לדוגמה אינפליקסימב או אדלימומב). נוגדנים ספציפיים אלו נקשרים לחלבון, וכך מונעים את פעולתו של TNF האחראי על חלק מרכזי בתהליך הדלקת לצד חלבונים נוספים, כך שהתהליך שליטה בדלקת אינו מונע רק על ידי TNF. לאחר כמעט שני עשורים של שימוש בתרופות מסוג נוגדי TNF אנו מסוגלים לומר מספר דברים ברורים. האחד, שתופות אלו יעילות ב-70%-60% מכלל חולי IBD בהשריית רמיסיה עמוקה הכוללת רמיסיה קלינית, מעברתית ואנדוסקופית כל זמן שעובדים בשיטה הפראקטיבית, אך עם אחוזי הצלחה פחותים בהרבה, הנעים סביב 40%-30%, אם עובדים בשיטה הפסיבית, המקובלת אצל מרבית הגסטרואנטרולוגים בעולם.

הדבר השני שניתן לומר אחרי שני עשורים הוא שתופות נוגדי TNF הן תרופות בטוחות יחסית ואף מקובל להשתמש בהם בארה"ב לאורך כל ההיריון ובהנקה. מחקרים חדשים שסרקו בצורה מעמיקה את כל נושא נוגדי TNF גילו שלא נמצא קשר בין התרופות להיווצרות לימפומה, כפי שהיה נהוג לחשוב בעבר.

לאחר כמעט שני עשורים שבהם לא היו חידושים בתחום הטיפול התרופתי, נכנסו שתי קבוצות תרופות נוספות לטיפול בחולי IBD. האחת, תרופה ממשפחת אנטי אינטגרנים (וודליומב), אשר מונעת מעבר של תאי דם לבנים (מסוג לימפוציטים) מזרם הדם לתוך רקמת המעי, ובכך מפחיתה היווצרות של דלקת במעי בעיקר בחולי קוליטיס כיבית עם פחות יעילות בחולי קרוהן. זהו מנגנון פעולה שונה מן המנגנון של תרופות נוגדות TNF, והוא מאפשר לנו לרסן את התהליך הדלקתי ברמת הרקמה, היות שתרופה זו סלקטיבית רק למערכת העיכול עם פרופיל בטיחות טוב. לאחר ניסיון של כמעט שנתיים ניתן לומר שאחוזי ההצלחה בחולי קרוהן לרמיסיה עמוקה נעים סביב 30% עם יכולת השפעה איטית יותר והדרגתית יותר מנוגדי TNF. כאמור, מושגת הצלחה גדולה יותר בחולי קוליטיס כיבית מאשר בחולי קרוהן.

תרופה נוספת שאושרה בשנת 2017 לחולי קרוהן עמידים לטיפול הינה תרופה ממשפחת חוסמי אינטרלוקינים IL12/23 (אוסטיקינומב). מרבית הניסיון שהצטבר עד כה מתרופה זו מגיע מהניסיון הראומטולוגי, כך שעם הזמן נלמד על יעילותה ועל פרופיל הבטיחות הכולל שלה.

בשנים הקרובות עתידות להיכנס לשוק תרופות חדשות אחרות, שייספו לחולים אפשרויות טיפוליות ותקווה, כך שהטיפול בסטרואידים ואימונומודולטורים (מטורקסט, אימוון, פרוניטול) כטיפול בודד ילך ויפחת בהדרגה, בשל היעילות הירודה והפרופיל הבטיחותי הבעייתי שלהם.

## תזונה נכונה מאפשרת 'ניהול' נכון של המחלה

נושא התזונה היינו נושא חשוב ביותר בעיקר עבור חולי קרוהן. לצערי, מרבית הדיאטניות והרופאים עדיין עובדים ופועלים על פי המלצות ישנות ולא ערכניות שנתמכו במעט מאוד מחקרים לא מבוקרים ולא פרוספקטיביים, אשר הכניסו לתודעת החולים הרבה חרדות וחוסר הבנה בנוגע לסוג האוכל המומלץ בזמן התלקחות ובזמן רמיסיה. כפועל יוצא ממחקרים חדשים בתחום המיקרוביום ברור לנו כיום שקיים קשר ישיר בין תזונה לבין אוכלוסיית החיידקים, מיקרוביום של המעי. לשמחתנו, מחקר פורץ דרך מקבוצת מחקר ישראלית אשר נמצא בהליכי פרסום, הן לראשונה שילוב של דיאטה ייחודית עם פורמולה אנטרלית במבוגרים ובצורה מבוקרת ופרוספקטיבית בחולי קרוהן פעיל. על פי התוצאות שפורסמו בכנסים ובתקצירים ניכר שמדובר בפריצת דרך לצורך השגת רמיסיה קלינית, מעברתית ואולי אף אנדוסקופית, ללא הצורך בשימוש בסטרואידים. בעשור הקרוב עתידים להיערך מספר מחקרים גדולים בקשר בין תזונה ומיקרוביום בחולי קרוהן וקוליטיס כיבית. עד אז חשוב שכל חולה יקבל יעוץ מסודר והתייחסות של דיאטנית מוסמכת יעודית לתחום מחלות מעי דלקתיות, שנמצאת בכל אחד מהמרכזים למחלות מעי דלקתיות ברחבי הארץ. לכל חולה חשוב להתאים את התזונה המתאימה לו, בהתאם לסוג מחלתו ואופייה ובכך נשאף להקל על התסמינים ולהפחית במספר ההתלקחויות. חשוב לזכור שכל חולה הוא שונה ולכל חולה קיימת תזונה אחרת המתאימה לו, בהתאמה אישית.

## בניית צוות רב תחומי מקצועי: מרכזי IBD

בעבר סברנו שיש שתי מחלות, האחת קרוהן והשנייה קוליטיס כיבית. היום אנו מבינים שיש מספר רב של מחלות קרוהן מסוגים שונים, ומספר רב של קוליטיס כיבית. יתכן שבעשור הבא נקרא למחלות בשם אחר (IBD1, IBD2, IBD3, IBD4...). לאחר שהבנו שיש כמה סוגי מחלות קרוהן, צריך להבין שכל קרוהן מתנהג אחרת. 30% מכלל חולי קרוהן אינם זקוקים לטיפול תרופתי ויסתדרו מצוין לאורך עשורים רבים ברמיסיה עמוקה עם או בלי שילוב של טיפול תזונתי מיוחד. 30% נוספים יסתדרו עם טיפול במרפאות בקהילה ומעקב רופאי גסטרואנטרולוגיה כלליים. שאר החולים יזדקקו לטיפול מותאם אישית בהתאם לסוג מחלתו ע"י צוות רב תחומי שכולל אחות IBD, דיאטנית 3, עו"ם, רופאי גסטרו שעוברים הכשרה נוספת לטיפול בחולי IBD ורופאים נוספים, לרבות רופאי עור, גינקולוגים וכירורגים מומחי IBD. חשוב לזכור שלזמן יש חשיבות קריטית בפרוגנוזה של החולים. יש להפנות חולים מורכבים למרכזי IBD במהירות האפשרית, בטרם מתפתחים סיבוכים בלתי הפיכים. חשיבות מעורבות רופא המשפחה היא קריטית בהצלחת הטיפול ובהפניית החולה לאותם מרכזים בהיבט של האבחון ובניית קשר העבודה ההדוק עם אותם המרכזים:

ראשית, החולה החדש, שאובחן לאחרונה, צריך לעבור

סינון ראשוני לגבי סוג מחלתו ודרגת חומרתה ע"י צוות מומחי IBD ורק לאחר מכן יחלט האם יטופל בקהילה למעקב צמוד וקפדני בשיטה הפראקטיבית במרכז IBD. עם כניסתו לטיפול במרכז IBD נעטף החולה המורכב בצוות שלם, הכולל מספר רב של אנשי מקצוע מתחומים שונים, על מנת לטפל בגורמים נוספים כמו: ההיבט הסיעודי ע"י אחות IBD, היבט רפואי ע"י רופא IBD, היבט תזונתי ע"י דיאטנית IBD, היבט פסיכולוגי ונפשי, הפגת מתחים, עובדת סוציאלית וצוות רופאים נוסף באותו מרכז בהתאם לצרכיו האישיים (גינקולוג, כירורג, רופא עור, אנדוקרינולוג ועוד).

מבחינת הטיפול התרופתי, חשוב לזכור שלא משנה באיזו שיטה יבחר הרופא להתחיל את הטיפול (טיפול ביולוגי בלבד/טיפול משולב ביולוגי ואימונומודולטורי/טיפול אימונומודולטורי בודד), חשוב שאחרי 6 חודשים מתחילת הטיפול תבצע הערכה מחודשת לבדיקה אובייקטיבית עד כמה הטיפול השפיע על החולה והאם עמדנו במטרות הטיפול שהוגדרו מראש יחד עם החולה והצוות טרם התחלת הטיפול, ע"י איליקולונוסקופיה, בדיקות הדמייה MRE/3, בדיקות CRP וצואה לקלפרוטקטין. כדי להגיע לאחוזי הצלחה גבוהים בתום 6 החודשים הראשונים לטיפול בשיטה הפראקטיבית מומלץ לבצע ניטור. אם החולה עדיין עם מחלה פעילה יש לפעול לשינוי הטיפול, התאמת מינון, מדידת רמת תרופה בדם, נוגדנים, ואולי אף החלפת טיפול לקבוצה אחרת במנגנון אחר. הניטור הנ"ל יעשה, בין היתר, בעזרת בדיקת רמת התרופה בדם עם או בלי נוגדנים, צואה לקלפרוטקטין ו-CRP - בפרקי זמן ובנקודות זמן קבועות עם סיום העמסה של הטיפול הביולוגי ובנקודות השגרה.

מספר מחקרים חדשים הצביעו על כך שקיימת חשיבות גבוהה לניטור רמת התרופה בדם והנוגדנים בסיום העמסה גם אם החולה נמצא ברמיסיה קלינית, לאור החשש מרמת תרופה נמוכה בדם שעלולה להביא להיווצרות נוגדנים ואיבוד תגובה מספר חודשים מאוחר יותר. התאמת מינון תרופתי בשלב מוקדם טרם היווצרות נוגדנים תביא לשימוש מושכל יותר בתרופות, ללא צורך בהחלפת הטיפול בתדירות כה גבוהה כפי שהתבצע עד כה, ללא קשר למצב הקליני הסובייקטיבי של החולה.

## סיכום

בשנים האחרונות למדנו שיש מספר רב של מחלות IBD מסוגים שונים, כאשר כל אחת פועלת אחרת. מעבר ליעדי טיפול חדשים, השיטה הפראקטיבית מבטיחה שימוש מופחת בסטרואידים, אשפוזים מיותרים וסיבוכים ותוביל לתפנית בטיפול ולתקווה לכלל חולי IBD. שימוש מושכל בתרופות הביולוגיות הקיימות בשיטה הפראקטיבית החדשה יכול להביא לתוצאות טובות יותר ממה שהושג עד כה בשיטה הפסיבית.

חשוב לזכור שטיפול רב תחומי במרכזי IBD הינו קריטי להשגת יעדי הטיפול החדשים בעיקר בחולים מורכבים.

ד"ר ערן זיתן, גסטרואנטרולוג, מומחה למחלות מעי דלקתיות, מנהל המרכז למחלות מעי דלקתיות, מרכז רפואי העמק, עפולה