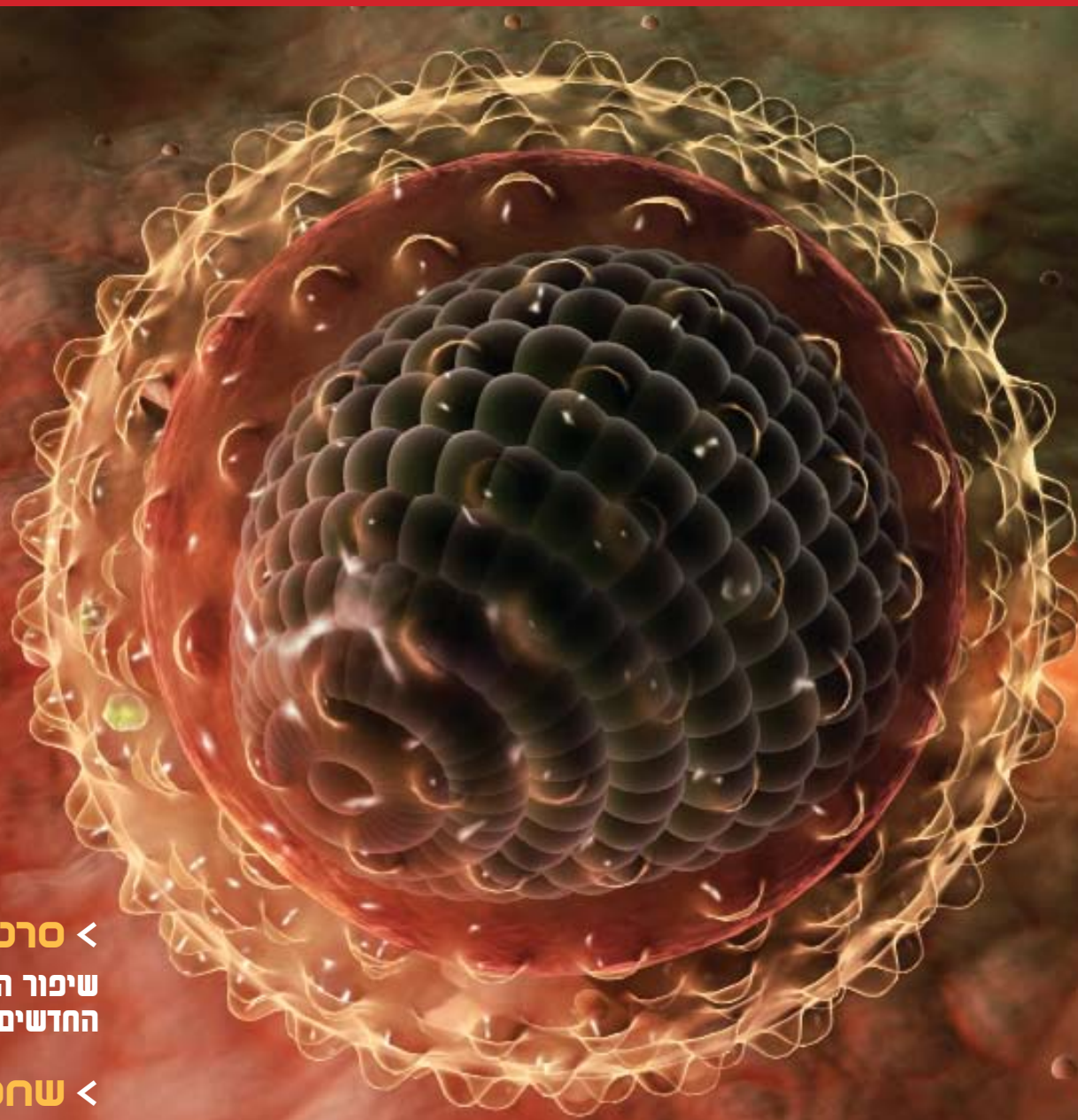


גסטרואנטרולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גסטרואנטרולוגיה | יוני-יולי 2008 | גיליון מס' 1

A Publication of The MEDICAL Group



< **סרטן המעי הגס**
שיפור המניעה והתכשירים
החדשים לחולים

< **שחמת כבד**
טיפול עתידי במחלות
כבד כרוניות

< **מחלת הכרסת**
אסטרטגיה טיפולית חדשה

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' פרד קוניקוף

עיצוב גרפי: רונן סאס

משתתפים: פרופ' נדיר ארבר, פרופ' ברוך קליין, פרופ' זיו בן ארי, פרופ' רן טור-כספא, ד"ר אורי סגול, ד"ר ריפעת ספדי, ד"ר חיים שירין, פרופ' דוד ברטסקי, ד"ר תמנו נפתלי, ד"ר מתי וטרמן, פרופ' רמי אליקים, ד"ר מרק באר-גבל, ד"ר מיכאל וילשנסקי

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצ'י

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

מזכירות כנסים: נירית טוויג

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את

פרטיך, סלל כתובת, לפקס: 03-6493667

n.ל.ט

דבר העורך

קוראים יקרים,

אנו חיים בתקופה מעניינת ומאתגרת שבה הידע במדע בכלל, וברפואה בפרט מתקדם בצעדים מהירים שלא היינו רגילים אליהם בעבר. גסטרואנטרולוגיה אינה שונה במובן זה ואולי אף מהווה דוגמא בולטת במיוחד לקצב ההתקדמות המהיר בשנים האחרונות. בגיליון זה של Medicine אנו מביאים מאמרים עדכניים המייצגים מגוון נושאים גסטרואנטרולוגיים המתחדשים ומשנים את יכולתנו לאבחן ולטפל בחולים שלנו. הסקירות בגיליון זה כוללות עדכונים על הנושא "החם" של סרטן המעי הגס, הן מבחינת גילוי מוקדם ומניעה, והן מבחינת טיפול כימותרפי. שניהם התקדמו בצורה משמעותית בעת האחרונה. כמו כן, אנו מביאים סקירות משטח ההפטלוגיה כולל עדכון על הפטיטיס 8 ומחלת כבד שומנית, טיפול בדליות בושט בחולי שחמת והן היבטים חדשים על תהליכי פיברוזיס בכבד. בכולם חלו שינויים מהותיים בשנים האחרונות. סקירות על מחלות מערכת העיכול משתרעות מעדכון על הליקובקטר פילורי למחלת הכרסת וטיפולם ביולוגים חדשים במחלות מעי דלקתיות. כמו כן, נכללה סקירה על האספקטים השונים של פיתוח אנדוסקופיה באמצעות קפסולה נבלעת. את נושא המחלות התפקודיות של מערכת העיכול החלטנו להקדיש לסקירה על כאב תפקודי כרוני של החלחולת ושל פי הטבעת. להשלמת מגוון הבעיות הגסטרואנטרולוגיות כללנו גם מאמר סקירה על פנקריאטיטיס תורשתית. ברור לנו, שלמרות מגוון המאמרים הם עדיין מהווים רק מדגם חלקי ממכלול הבעיות הגסטרואנטרולוגיות שאנו עוסקים בהן מבחינה קלינית, וממחקרים שבהם חלה התקדמות משמעותית בשנים האחרונות. המאמרים נכתבו ע"י טובי המומחים בארץ ואנו מקווים כי יתרמו ויעשירו את ידיעותיכם.

קריאה מהנה,

פרופ' פרד קוניקוף

מנהל המכון למחלות דרכי עיכול וכבד

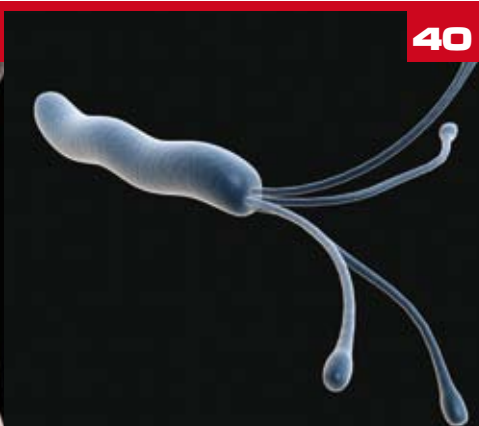
מרכז רפואי מאיר, כפר סבא



6	גילוי מוקדם של סרטן המעי הגס שיפור מניעת סרטן המעי הגס ואבחון מוקדם של המחלה יכולים להציל חיים פרופ' נדיר ארבר
10	מחלת הכרסת - אלטרנטיבה לטיפול אסטרטגיה טיפולית חדשה עשויה להקל על החולים ולהילחם במחלה פרופ' דוד ברנסקי
12	זיהום בנגיף ההפטיטיס B - עדכון על התרופות המעודכנות לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV פרופ' זיו בן ארי
16	מחלת הכבד השומני הלא אלכוהולית טיפול בגורמי הסיכון העלולים להוביל לשחמת, אי ספיקת כבד, צורך בהשתלת כבד וסרטן כבד ראשוני פרופ' רן טור-כספא
18	דימום מהדליות במערכת העיכול התמודדות הצוות הטיפולי עם דימום מהדליות היא מרובת אתגרים ד"ר אורי סגול
20	האם שחמת כבד הפיכה? על התפקיד של הפעלת תאי stellate כבדיים כטיפול עתידי במחלות כבד כרוניות ד"ר ריפעת ספדי
24	כאב תפקודי כרוני של החלחולת ושל פי הטבעת הגישה הרב מקצועית בטיפול וההתמודדות עם מגבלות הגורמות לתסכול אצל המטופל והרופא ד"ר מרק באר-גבל
28	טיפול תרופתי בסרטן המעי הגס סקירת התכשירים הניתנים לחולים גרורתיים ולחולים עם מחלה מוקדמת פרופ' ברוך קליין
32	טיפולים חדשים במחלות מעי דלקתיות התרופות החדשות המהוות פריצת דרך משמעותית ד"ר תמנע נפתלי
36	אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת אפשרויות האבחון הנרחבות המושגות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת ד"ר מתי וטרמן ופרופ' רמי אליקים
40	הליקובקטר פילורי - חיידק המאה ה-20 החיידק שהביא למהפכה בהבנה ובגישה הטיפולית לכיב פפטי ולקשר בין דלקת כרונית על רקע זיהום חיידקי והתפתחות מחלות ממאירות בקיבה ד"ר חיים שירין
45	דלקת לבלב תורשתית מחקר ישראלי רב מרכזים בדק את הקשר בין פגם בתפקוד CFTR לבין דלקת לבלב חוזרת ד"ר מיכאל וילשנסקי



45



40



12



גילוי מוקדם של סרטן המעי הגס

בכל שנה מאובחנים בישראל כ-3,200 חולים
בסרטן המעי הגס עם שיעורי תמותה גבוהים של
כ-40%. שיפור המניעה ואבחונה המוקדם של
המחלה יכולים לשנות את התמונה

פרופ' נדיר ארבר

בארצות המערב סרטן המעי הגס הוא גורם המוות השני בשכיחותו בין המחלות הממאירות בקרב גברים והשלישי בקרב נשים. נתוני משרד הבריאות מלמדים כי בארץ, סרטן המעי הגס והחלחולת הוא המחלה הממאירה השנייה בשכיחותה אחרי סרטן השד, עם שיעור מקרי מוות הגבוה מזה של סרטן השד וזהה לזה של סרטן הריאות. בכל שנה מאובחנים בישראל כ-3,200 חולים במחלה עם שיעורי תמותה גבוהים של כ-40% מהחולים¹, לעומת כ-33% מהחולים בארצות הברית.

להערכתנו, שיעורי התמותה הגבוהים בארץ יכולים להשתנות על ידי שיפור המניעה והאבחון המוקדם של המחלה.

סרטן המעי הגס יכול להופיע בכל גיל, אך השכיחות הגבוהה ביותר היא בגילאים 50-70 שנה, ללא הבדל משמעותי בין גברים לנשים. ישראל נמצאת במקום הראשון בקרב המדינות המפותחות בשיעור התחלואה בסרטן המעי הגס בקרב הנשים ובמקום השלישי אצל הגברים.

קבוצות הסיכון

ידועות מספר קבוצות באוכלוסייה שלהן סיכון מוגבר לחלות בסרטן המעי הגס². מחלות תורשתיות כמו ריבוי פוליפים במערכת העיכול, היסטוריה אישית של סרטן המעי הגס או פוליפים אדנומטותיים, קרובי משפחה מדרגה ראשונה שחלו בסרטן המעי הגס, או מחלות דלקתיות כרוניות כגון קוליטיס כיבית ומחלת קרוהן. לגורמים אלו ניתן לייחס רק כרבע מהגידולים הממאירים של המעי הגס והחלחולת ועל כן ההמלצות לגילוי מוקדם מופנות לכלל הציבור, עם דגש לביצוע בדיקות בגיל צעיר יותר לאוכלוסייה המוגדרת כאוכלוסייה בסיכון גבוה לחלות בסרטן זה. יש להדגיש שבאוכלוסייה זו יש חובה לבצע אך ורק קולונסקופיה ולא כל בדיקה אחרת לגילוי מוקדם.

ידע רב הצטבר אודות סרטן המעי הגס והתפתחותו. זהו סרטן מסוג אדנוקרצינומה וראשית התפתחותו, במרבית המקרים, היא בנגע שפיר הנוצר ברירית המצפה את חלל המעי הגס (פוליפ אדנומטותי).

נגע שפיר זה מהווה מצב טרום-סרטני שמתפתח בצורה איטית לאורך כ-5-10 שנים. הרירית התקינה עוברת שינויים רבים שבעקבותיהם מתפתח הפוליפ האדנומטותי³. בתהליך זה נפגעים גנים שתפקידם לשמור על כך שתאים המרכיבים את רירית המעי הגס יתחלקו באופן מבוקר. המעבר מפוליפ שפיר, הגדל מחוץ לרקמת המעי הנורמלית אך אינו יכול לפלוש מעבר לרירית או לשלוח גרורות, לפוליפ המכיל תאים ממאירים, מתרחש בצורה הדרגתית תוך כדי התפתחות שינויים גנטיים. יש לציין כי מעבר זה אינו מתרחש באופן קבוע ותלוי בסוג ההיסטולוגי של הפוליפ ובגודלו.

גילוי מוקדם

סרטן המעי הגס נכלל בין המחלות הממאירות הבודדות הניתנות לגילוי מוקדם. מחקרים רבים הראו, שבדיקה קולונוסקופית באנשים חסרי תסמינים מעל גיל 50 מורידה באופן משמעותי את התמותה מהמחלה. הסיבה לכך נעוצה בגילוי מוקדם של המחלה בשלבים בהם המחלה ניתנת לריפוי. צריך לזכור, שניתן להבריא לגמרי מסרטן המעי הגס והריפוי תלוי באופן ישיר בשלב המחלה בזמן האבחון. באופן כללי, הריפוי מסרטן המעי הגס הוא בסביבות 50%, אך בגילוי מוקדם של המחלה בשלבי המחלה הראשוניים ניתן להגיע לכ-90% ריפוי. בשלב מחלה מתקדם בו קיימות גרורות, ההישרדות ל-5 שנים קרובה לאפס. יתרה מכך, קולונסקופיה לא רק שעוזרת לאבחן את המחלה בשלב מוקדם, אלא גם יכולה למנוע את המחלה על ידי כך שבעת הבדיקה מתגלה פוליפ שניתן לכרותו. מאחר וכ-90% מסרטני המעי הגס מקורם בפוליפים, הרי כריתת הפוליפ יכולה למנוע את הסרטן.

סרטן המעי הגס עונה על קריטריונים המצדיקים קיום תוכנית סקר לגילוי מוקדם. כיוון שהמחלה שכיחה וקשורה לתחלואה ותמותה בסדר גודל משמעותי, קיים מהלך התפתחות הדרגתי מרקמה אפיתלית נורמלית דרך גידול אדנומטותי טרום סרטני, לסרטן שנמשך כ-10-20 שנים, ובכך מספק חלון הזדמנויות להתערבות משמעותית

לצורך מניעה^{4,5}.

קיימות שיטות מרובות היעילות כבדיקות סקר לגילוי מוקדם של סרטן המעי הגס. עם זאת, הציבור מצביע ברגליו, ורק מיעוט קטן מן האוכלוסייה משתתף בצורה קבועה בתוכניות השונות לגילוי מוקדם. בארצות הברית שיעור זה עומד על כ-30% מן האוכלוסייה, אך בארץ הוא נמוך הרבה יותר. הדרך האופטימלית לבצע סקר באוכלוסייה היא דרך קביעת דרגת סיכון אישית. קביעה זו מבוססת על היסטוריה אישית ומשפחתית. אנשים ללא תסמינים עם גורמי סיכון לסרטן המעי הגס מחולקים לדרגות סיכון שונות. אנשים עם היסטוריה אישית או משפחתית של סרטן או אדנומות הם ב"דרגת סיכון בינונית", לעומת אנשים עם מחלות דלקתיות כרוניות של המעי הגס או תסמונות משפחתיות של סרטן המעי הגס, כגון Familial Adenomatous (FAP) או (Polyposis Hereditary Non) HNPCC (Polyposis Colorectal Cancer) - שהם ב"דרגת סיכון גבוהה" לחלות במחלה. אנשים בסיכון גבוה זקוקים לתוכניות סקר ומעקב קפדניים שיפורטו בהמשך.

סקר לגילוי מוקדם של סרטן המעי הגס לאוכלוסייה בסיכון ממוצע מומלץ היום על ידי האיגוד האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה והאיגוד האמריקאי לסרטן, לכל גבר ואישה מעל גיל 50 ועד גיל 75. במסגרת זו מומלץ לבצע את אחת מהבדיקות הבאות: בדיקת צואה לדם סמוי אחת לשנה, סיגמואידוסקופיה אחת לחמש שנים, שילוב של דם סמוי וסיגמואידוסקופיה או קולונוסקופיה אחת לעשר שנים אם הבדיקה הייתה בדרגת ניקיון אופטימלי ולא נמצאו פתולוגיות^{2,4}. בשנת 2008 נהיר וברור שאין מקום לביצוע חוקן בריום כבדיקה לגילוי מוקדם. עם זאת, חוות דעת יוצאת דופן, שכללה מובילי דעת קהל מתחום הגסטרואנטרולוגיה, רדיולוגיה, רפואי משפחה והאגודה האמריקאית למלחמה בסרטן, קבעה שניתן לבצע גם קולונסקופיה וירטואלית או בדיקת DNA בצואה (לא קיים בישראל) בתור בדיקת סקר. בישראל אישר משרד הבריאות רק

את בדיקת הצואה לדם סמוי למרות שהאיגודים האמריקאים העוסקים בנושא, וביניהם האיגוד האמריקאי לאנדוסקופיה של מערכת העיכול, ASGE, פירסמו לאחרונה המלצות חדשות הקובעות שקולונוסקופיה היא הבדיקה המומלצת ביותר לבדיקת סקר לאבחון מוקדם⁵. קיימות בדיקות סקר רבות, אך רק לגבי שתיים מהן נמצאה הוכחה לירידה בתחלואה ובתמותה מסרטן המעי הגס:

1. **בדיקת דם סמוי בצואה:** בדיקה זולה, לא חודרנית, שמטרתה בדיקת נוכחות המוגלובין בצואה. ממצאי הבדיקה עשויים להעיד על נוכחות דם בכל מקום לאורך מערכת העיכול. בדיקת צואה לדם סמוי מיועדת בישראל לבדיקת סקר לגילוי מוקדם באוכלוסייה בדרגת סיכון ממוצעת, אחת לשנה מגיל 50 ועד גיל 75 שנה. בשנות ה-80 פורסמו שלושה מחקרים פרוספקטיביים שהראו מעבר לכל ספק, שבדיקת דם סמוי בצואה פעם בשנה יכולה להוריד את התמותה מסרטן המעי הגס בשיעור שבין 15% ל-30% בתנאי שתוצאה חיובית תגורר ביצוע קולונוסקופיה. כשמחקרים אלו קובצו עם מחקר שוודי ל-Meta-Analysis, נמצאה ירידה בתמותה בין 16% ל-23%, בעוד מחקר אחר עם 18 שנות מעקב דיווח על ירידה של 21% בתמותה מסרטן המעי הגס בבדיקת דם סמוי בצואה המבוצעת פעם בשנתיים. עם זאת, יש לזכור שהרגישות המדווחת לסרטן משתנה מאוד ונעה בין 30% ל-90%. במחקר שבו השושו בין שני סוגי בדיקות לדם סמוי (Guaiac ואימונוהיסטוכימיה) נמצא שהתוצאות הטובות ביותר התקבלו בשילוב של שתייהן, עם רגישות של 66% וספציפיות של 97%.

פרט לרגישות הנמוכה שמשמעותה פספוס מקרי סרטן, קיימות עוד מספר מגבלות לבדיקת דם סמוי בבדיקת סקר לסרטן. המדובר בצורך לבצע קולונוסקופיה אבחנתית במקרים שבהם הבדיקה חיובית, והעובדה שמקור הדם יכול להיות ממקור תזונתי או דימום מכיב או ארוויה במערכת העיכול עקב שימוש ב-NSAIDs.

בסופו של דבר, בדיקת דם סמוי בצואה מאפשרת גילוי מוקדם של סרטן יותר מאשר מניעת סרטן זאת כיוון שאדנומות כמעט ולא מדממות, דבר המקשה על גילויין בבדיקה זו. לכן, בדיקת צואה לדם סמוי היא אפשרות רצויה בעיקר כאשר לא ניתן לבצע קולונוסקופיה. אם היא מבוצעת כבדיקת סקר, בכל בדיקה מבוצעות 2 דגימות, ויש לחזור על הבדיקה 3 פעמים משלוש יציאות עוקבות. בדיקה בודדת שמבוצעת בזמן בדיקה רקטלית במשרד הרופא אינה מספקת. כאמור, בדיקה חיובית חייבת לגרום ביצוע קולונוסקופיה² ואם מבוצעת קולונוסקופיה, אין צורך לחזור על בדיקת הצואה לדם סמוי⁵. יש להרגיש שאם יש תסמינים, אסור לבצע בדיקת דם סמוי אלא אך

ורק קולונוסקופיה. כמו כן, אם יש דם גלוי, בדיקת דם סמוי משוללת כל היגיון ואין לבצע אותה.

2. **סיגמואידוסקופיה:** בדיקת החלק הסופי של המעי הגס שבאופן אופטימלי כוללת את בדיקת הרקטום, סיגמה וחלק דיסטלי של הקולון היורד עד כפף הטחול. המטרה בדרך כלל היא בדיקה של 60 ס"מ מפי הטבעת. ידוע שסיגמואידוסקופיה מורידה את התמותה מסרטן המעי הגס בשני שלישים⁵. יתרון הבדיקה על פני קולונוסקופיה הוא בכך שהבדיקה פחות חודרנית, כרוכה בפחות סיכונים, אין צורך בהרדמה עמוקה וההכנה פשוטה יחסית, עם שני חוקנים בלבד. החיסרון העיקרי הוא, שאם מגלים פוליפ, יש צורך להשלים את הבדיקה עם קולונוסקופיה, זאת כיוון ש-40% מגידולי המעי הגס נמצאים פרוקסימלית לכפף הטחול. ליברמן וחבריו מצאו, כי ב-52% מהמקרים שבהם נמצאה ממאירות בקולונוסקופיה לא היה פוליפ דיסטלי. מקרים אלו לא היו מתגלים בסיגמואידוסקופיה. במחקר אחר, גם הוא באוכלוסייה בסביכון, ב-62% מהחולים עם סרטן פרוקסימלי לא נמצאו פוליפים דיסטלים. שני מחקרים אלה הוכיחו בעצם, שלא מספיק לבצע קולונוסקופיה רק לחולים עם פוליפ דיסטלי. בדומה, במחקר שפורסם לאחרונה על ידי סטרול וחבריו, היו 43% מהגידולים מעבר לכפף הטחול.

לשילוב של בדיקה שנתי של דם סמוי בצואה יחד עם סיגמואידוסקופיה פעם בחמש שנים יש היגיון רב, עקב כך שבדיקת דם סמוי יכולה לגלות נגעים פרוקסימליים, אך בפועל קיים חסר בעובדות משכנעות ממחקרים פרוספקטיביים. וינאוור וחבריו במחקר מ-1993 מצאו, ששילוב שתי הבדיקות הראה עדיפות ב-20% בלבד לעומת סיגמואידוסקופיה בלבד באבחון מוקדם ושיפור הישרדות לטווח ארוך. מחקר אחר שפורסם ב-NEJM 1993 על ידי וינאוור, הראה שתוספת דם סמוי בצואה לסיגמואידוסקופיה תשפר את ממצאי הסיגמואידוסקופיה לבד (Ip=0.00).

לפיכך, קולונוסקופיה היא בדיקת הבחירה המועדפת היום לגילוי מוקדם של סרטן המעי הגס^{5,4,2}. בדיקה זו היא פולשנית ומבוצעת בדרך כלל על ידי גסטרואנטרולוגים מנוסים, לאחר ניקיון יסודי של המעי במשך מספר ימים לפני הבדיקה. יתרונה הגדול בכך שהבדיקה מאפשרת סקירה של המעי הגס כולו בד בבד עם אפשרות טיפולית. דהינו, במידה ונמצא פוליפ, ניתן לרוב לכרות אותו, ובכך להפחית את הסיכון לפתח סרטן. אם זוהתה רקמה החשודה כדלקתית או גידול שלא ניתן להסרה אנדוסקופית, ניתן לדגום את הממצא בקולונוסקופיה, ולהגיע לאבחנה. Rex וחבריו הראו שיפור הנתונים על ידי ביצוע שתי קולונוסקופיות עוקבות: רגישות הבדיקה לאיתור סרטן או פוליפים (<1 ס"מ) הייתה 90%. רגישות ירידה ל-75% לערך כאשר היה מדובר בפוליפים קטנים.

בדיקות נוספות:

קולונוסקופיה וירטואלית (נקראת גם CT Colonography): בבדיקה זו מבצעים סקירה של המעי הגס לאחר הכנה הדומה לזו הניתנת לקולונוסקופיה וניפוח של המעי באוויר. הרגישות של הבדיקה נעה בין 55% ל-100% והסגוליות 94%-98% לגילוי פוליפים הגדולים מ-1 ס"מ או גידולים ממאירים. התוצאות הרבה פחות טובות כשמדובר בפוליפים הקטנים מ-1 ס"מ. התוצאות נמצאות בתלות בשיטות המחקר, האוכלוסייה הנבדקת, ומיומנות הרופאים המבצעים ומפענחים את התוצאות. יש לזכור, שבכל המחקרים הללו הבדיקה הושוותה לקולונוסקופיה. בדיקה זו עדיין לא הוכחה ירידה בתחלואה או בתמותה מסרטן, אם כי פורום רב תחומי מומחים בגסטרואנטרולוגיה, אונקולוגיה והרדמה הוסיף את הקולונוסקופיה הוירטואלית לרשימת הבדיקות המקובלות לביצוע גילוי מוקדם של סרטן המעי הגס. בדיקה זו תהיה יעילה במיוחד בקרב אותם אנשים המסרבים לעבור קולונוסקופיה או שעברו בדיקה חלקית בלבד של המעי הגס. כאשר ניתן יהיה לבצע בדיקה זאת ללא הכנה (preless CT colonography), אזי בדיקה זאת בהחלט תהיה אטרקטיבית. יש לזכור בכל אופן שבדיקה זאת הינה יקרה יחסית, כרוכה בשיעורי קרינה גבוהים ודורשת פענוח של רופא מומחה עם נסיון של לפחות כ-200 בדיקות שכאלו.

בדיקת DNA בצואה: בדיקת דם בצואה תמיד תהיה מוגבלת לגילוי מוקדם כיוון שאדנומות כמעט ולא מדממות, ואפילו הגידולים נוטים לרדם לסידוגין. לעומת זאת, ה-DNA מופרש בצואה באופן רציף ועל ידי שימוש בשיטות אמפליפיקציה (PCR) ניתן לזהות DNA אף בכמויות קטנות ביותר. החיסרון הוא בכך שצריך להשתמש במספר סמנים של סרטן מכיוון שאף סמן בודד לא הוכח כיעיל. בשנת 2000 Alquist וחבריו פרסמו נתונים על בדיקה שנקראת EXACT Multi-Target Assay Panel, הבוחנת 15 מוטציות נקודתיות ב-APC, p-53, k-ras. כמו כן, נבדקו מוטציות ב-BAT 26 ו-DNA. התוצאות הראו רגישות של 91% לסרטן ו-82% לאדנומות גדולות עם סגוליות של 93%. מחקרים דומים בהמשך לא הצליחו להגיע לתוצאות דומות, ודיווחו על אחוזים נמוכים יותר שבין 53% ל-67% לסרטן. שימוש בפחות סימנים הראה ירידה משמעותית בתוצאות. נכון להיום ברור שבדיקה זו עדיפה על דם סמוי בצואה. עם זאת, לא ברור מהו המספר המינימלי של סימנים שנצטרך להשתמש בהם על מנת להגיע לאיזון טוב בין רגישות וסגוליות מקסימליים ומחיר אטרקטיבי. כאמור, רק לאחרונה הפאנל המיוחד המליץ להכיל בדיקה זאת במסגרת החלופות האפשריות לגילוי מוקדם.

סקר לאוכלוסייה בסיכון גבוה

לקבוצה זו שייכים אנשים עם היסטוריה אישית או משפחתית של FAP או HNPCC או עם היסטוריה משפחתית של סרטן המעי הגס או פוליפים אדנומטותיים.

FAP – לאנשים החולים במחלה זו סיכון של 100% לפתח סרטן המעי הגס עד גיל 50. לחולים עם אבחנה קלינית של FAP ולבני משפחה מדרגה ראשונה יש להציע בירור גנטי. בבדיקות הקיימות היום ניתן לאתר מוטציה בגן ה-APC האחראי לכ-80% מהמקרים של המחלה. אם אותה מוטציה, כל בני המשפחה מדרגה ראשונה מוזמנים לבצע בדיקה גנטית החל מגיל 10. אנשים שנמצאו כנשאים של המוטציה צריכים לעבור סיגמואידוסקופיה שנתית החל מגיל 10 וניסיון לכרות את כל הפוליפים. בדרך כלל סביב סוף העשור השני לחיים מומלץ לבצע כריתה כירורגית של המעי הגס עקב מספר רב של פוליפים, זאת כמניעה של סרטן. בנוסף, על החולים הללו לעבור בדיקות של מערכת העיכול העליונה לאיתור פוליפים בקיבה, בתריסרון ובאזור סביב האמפולה ע"ש וטר. ההמלצה היא להשתמש באנדוסקופ עם מראת צד.

אנשים במשפחות שבהן אותה המוטציה, ושנבדקו ולא נמצא פגם גנטי, נחשבים ככריאים וכולים באותן הנחיות לאבחון מוקדם כמו האוכלוסייה הכללית שנמצאת בסיכון ממוצע. בני משפחות עם FAP שבהם לא ניתן לבצע בדיקה גנטית או שהפגם לא אותר, צריכים לעבור סיגמואידוסקופיה החל מגיל 10, בתדירות של פעם בשנה. אם בבדיקה נמצאו פוליפים, הם מאובחנים כ-FAP על פי קריטריונים קליניים. אם הבדיקה שלילית, צריכים לחזור עליה פעם בשנה עד גיל 40. מעל גיל זה יש לבצע בדיקת קולונוסקופיה פעם ב-3 שנים לאיתור מקרים של Attenuated FAP.

בתסמונת FAP קיימת שכיחות גבוהה יותר של ממאירויות כך שיש גם לבצע באופן שגרתי US נשי, US בטן, US של בלוטת המגן ושתן לציטולוגיה. ניתן גם לבצע מדי פעם CT בטן ולפחות פעם אחת CT בטן בפרוטוקול אנטרופי לשם הדגמת המעי הדק. במסגרת הברור יש גם לבצע לפחות פעם אחת: צילום של עצמות ארוכות, צילום גולגולת ולסתות ובדיקת הרשתית.

HNPCC – מחלה זו מתבטאת בהופעה מוקדמת של סרטן המעי הגס (בממוצע בגיל 44) ולרוב בצד ימין של המעי. במחלה זו קיים שינוי באחד הגנים האחראים על תיקון ה-DNA שגורם

ל-MSI (Microsatellite Instability), ובעקבותיו יש נטייה להתפתחות סרטן. בכ-90% מהמקרים מדובר במוטציה באחד משני הגנים MLH1 או MSH2. גם מוטציה ב-MSH3, MSH6, PMS1 ו-PMS2 נצפית באחוזים בודדים של המקרים. האבחנה הקלינית מתבססת על הקריטריונים על שם אמסטרדם או הבטסדה. היום מומלץ לבצע בדיקה אימונו-היסטוכימית לאיתור חסר בחלבון או MSI בגידולים הסרטניים של אנשים עם חשד קליני ל-HNPCC. איתור MSI או חסר בחלבון יגרוור ביצוע בדיקה גנטית מקיפה יותר לאיתור ה-Germ Line Mutation באחד מהגנים האופייניים למחלה. אם מוטציה אותרה, על כל הקרובים מדרגה ראשונה להיבדק (בדיקת דם). אם לא ניתן לאתר את הגידול לצורכי בדיקה, ניתן לבצע בדיקה גנטית לאדם החולה. על אנשים עם חשד ל-HNPCC לעבור קולונוסקופיה פעם בשנה-שנתיים החל בגיל 20-25 או בגיל צעיר יותר ב-10 שנים מגיל האבחנה של האדם הצעיר ביותר במשפחה שחלה בסרטן המעי הגס⁵. מגיל 40 מומלץ לבצע קולונוסקופיה פעם בשנה. על החולים הללו לבצע גם בדיקות נוספות לאבחון מוקדם של סרטן הקיבה, ובנשים סרטן הרחם. ישנה גם שכיחות גבוהה יותר של סרטן המעי הדק ומערכת השתן.

אנשים עם היסטוריה משפחתית של סרטן המעי הגס או פוליפים, כלומר: אנשים עם קרוב משפחה אחד או יותר מדרגה ראשונה שחלה בסרטן המעי הגס, נמצאים בסיכון של פי 4-2 לפתח מחלה זו ביחס לאוכלוסייה הכללית.

במחקר שכלל יותר מ-46 אלף איש ופורסם לאחרונה על ידי משרד הבריאות, נמצא כי בקרב משפחות יהודיות, צאצאים לחולי סרטן המעי הגס, קיים סיכון כפול לחלות במחלה. בקרב משפחות ערביות שיעור זה אף גבוה יותר ומגיע לפי 3.14. בארצות המערב הסיכון היחסי הוא 2 כשמדובר בקרוב משפחה עם פוליפ אדנומטותי ו-2.25 במקרה של סרטן. הסיכון עולה ל-8.87 כשהאבחנה הייתה לפני גיל 45. בכל מקרה, כל קרובי המשפחה מדרגה ראשונה צריכים לעבור קולונוסקופיה בגיל 40, או בגיל שהוא 10 שנים פחות מגיל החולה הצעיר ביותר במשפחה. קולונוסקופיה נוספת יש לבצע כעבור 3-5 שנים אם קרוב המשפחה היה צעיר מ-60 שנה בזמן אבחנת הסרטן. אם קרוב המשפחה היה מעל גיל 60, קולונוסקופיות מעקב הן על פי התוויות

לאוכלוסייה כללית. לאנשים שלהם קרוב משפחה בדרגה ראשונה שנמצא אצלו פוליפ אדנומטותי לפני גיל 60, מומלץ לעבור קולונוסקופיה ראשונה בגיל 40, או בגיל שהוא 10 שנים מוקדם יותר מגיל האדם הצעיר ביותר במשפחה שאצלו אובחנו האדנומות. במקרה זה יש לבצע קולונוסקופיית ביקורת כעבור 5 שנים².

מינעת המחלה בבעלי היסטוריה של אדנומות

כדי למנוע התפתחות סרטן המעי הגס באנשים עם היסטוריה של אדנומות, פורסמו לאחרונה הנחיות מעודכנות של האיגוד האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה. מעל 3 אדנומות, ו/או גדולה מ-1 ס"מ, ו/או היסטולוגיה עם מרכיב Villous או דיספלזיה בדרגה גבוהה – אלה מאפיינים המנבאים התפתחות סרטן מעי גס בעתיד. הנחיות אלו הן בתנאי שהקולונוסקופיה בוצעה בתנאי ניקיון אופטימלי של המעי, וכי הבדיקה בוצעה בשלמותה, דהיינו מהרקטום לצקום. על הרופא לחזור על הבדיקה אם הירידה לא נראתה באופן תקין או אם יש חשד שפוליפ לא הורד בשלמותו. על הגסטרואנטרולוג מוטלת האחריות לקבוע את פרקי הזמן המומלצים בין הקולונוסקופיות. יש לזכור, שקולונוגרפיה בעזרת CT עדיין אינה נמצאת בהמלצות למעקב באנשים עם היסטוריה של אדנומות.

למרות כל הידע הנרכש והעובדה שסרטן המעי הגס ניתן למניעה, בארצות רבות אין תוכניות המכוונות לאוכלוסייה הכללית לאבחון מוקדם ומניעה של המחלה. נוסף על כך, בארצות שבהן קיימות תוכניות סקר עדיין יש בעיה נרחבת עם מוכנות האוכלוסייה לבצע את הבדיקות. בישראל, המספרים נמוכים הרבה יותר מאשר בארצות הברית, ממצא המשקף אחוזי תמותה גבוהים יותר מהמחלה עקב גילוי בשלבים מאוחרים יותר. למרות הנתונים, שיעורי הבדיקה לגילוי מוקדם עומדים בארץ על 20 אחוז, בהשוואה ל-57 אחוז בארצות הברית. מנתונים שהעבירו קופות החולים למשרד הבריאות עולה שבשנת 2006 רק עשירית מבני ה-50 ומעלה עברו בדיקה לגילוי דם סמוי בצואה לגילוי סרטן המעי הגס.

פרופ' נירי ארבר, המרכז המשולב למניעת סרטן, המרכז הרפואי תל אביב ואוניברסיטת תל אביב

1. Barchana M, Liphshitz Z, Rozen P. Trends in colorectal cancer incidence and mortality in the Israeli Jewish population. *Fam Cancer* 2004; 3:207-214.
2. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litten S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 544-560.
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
4. Michels KB, Giovannucci E, Chan AT, Singhania R, Fuchs CS, Willett WC. Fruit and vegetable consumption and colorectal adenomas in the Nurses' Health Study. *Cancer Res*. 2006; 66(7):3942-53. Davila RE, Rajan
5. E and Baron TH. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2006; 63(4): 546-557.
6. Half EE, Arber N. Chemoprevention of colorectal cancer: two steps forward, one step back? *Future Oncol*. 2006; 2(6): 697-704.

מחלת הכרסת

אלטרנטיבה לטיפול בכלכלה נטולת גלוטן

כ-10% מהאוכלוסייה סובל ממחלת הכרסת אשר לעתים קשה לאבחון. אסטרטגיה טיפולית חדשה עשויה להקל על החולים ולהילחם במחלה

פרופ' דוד ברנסקי

מחלת הכרסת (Celiac disease) הינה מחלה אוטואימונית עם מרכיב תורשתי הקשורה לצריכת חלבונים דגנים מסוימים: חיטה, שעורה ושיפון. חלבון שיבולת השועל נסבל ללא סיבוכים ברוב חולי הכרסת, אך בשלב זה עדיין אינו מסוגלים לזהות את אותם הפרטים שלגביהם חלבון שיבולת שועל עלול לגרום לסיבוכים. מחלת הכרסת הינה מחלה שכיחה ומופיעה בכ-1% מהאוכלוסייה ברוב האזורים בהם נבדקה שכיחותה.

פתוגנזה

הפתוגנזה לכרסת הינה מורכבת והופעת המחלה ברגע נתון תלויה כנראה בגורמים סביבתיים כמו מצב דחק וזיהומים (בעיקר נגיפיים). ניתן להדגים הפרעות במערכת האימונולוגית על כל זרועותיה: הזרוע התאית, ההומורלית

ואף במידה וזיחה יותר מערכת המשלים. עיקר ההפרעה הינה בזרוע התאית. בעקבות חרידות מוגברת של תאי האפיתל במעי, הגליאדין חודר לתא ושם עובר דהאמידציה על ידי האנזים tissue transglutaminase - טרנסגלוטמינאז רקמתי (טג"ר). הצמד גליאדין "הקטום" (לאחר דהאמיזציה) והאנזים טג"ר מוצגים לתאי T (Antigen presenting cells) ואז מתחוללת שרשרת תגובות בשתי זרועות - האחת תגובת תאי TH_1 עם הפרשת אינטרפרון γ ו-TNF α והשנייה תגובת תאי TH_2 המפעילה תאי B ובעקבות כך יצירה והפרשת נוגדנים, ביניהם כנגד גליאדין והאנזים טג"ר. מתווכים דלקתיים כגון TNF α פועלים על משתית התא וגורמים להרס רקמת החיבור תוך כדי הפעלת אנזימים משפחת MMP ובסיועם הפעולה הרס הרקמה והשטחת הסיסים וכתגובה בניסיון לפיצוי - היפרפלזיה של הקריפטות. יתר על כן,

הנוגדנים כנגד טג"ר ינטרלו את פעולתו וימנעו את הפעלת האנזים TGF β שהוא אחראי להבשלת (maturation) תאי המעי. לפיכך, מחד יש הרס המשתית ומאידך הפרעה בהבשלת תאי המעי ובסך הכל השטחת היררית והפרעה בהבשלה ובתפקוד של תא הציפוי של המעי.

שינוי הביטוי הקליני

בעבר, המחלה התייצגה בגיל הרך, מספר חודשים לאחר התחלת צריכת דגנים, כשהביטוי הקליני השכיח היה שלשול חוזר, כאבי בטן, הקאה חוזרת, בטן תפוחה, דלדול שרירים, תת תזונה והפרעה בשגשוג (Failure to thrive). היו מקרים שהביטוי למחלתם היה דווקא עצירות או תוצאות הפרעה בספיגה כגון אנמיה מחוסר ברזל שאינה מגיבה לטיפול פומי בברזל ומחלת עצם. כיום, התמונה הקלינית שונה לחלוטין. שכיחות

אבחנה

כאשר קיים חשד קליני לכרסת, או כאשר הפרט בו מדובר שייך לקבוצת סיכון, יש צורך בבדיקת סקירה שכוללת נוגדנים כנגד Gliadin וטג"ר. לאחרונה נוספה בדיקה נוספת למאגר התחמושת שלנו - נוגדנים לגליאדין שעברו דהאמידיזציה (DGP). לאותם פרטים שהנוגדנים חיוביים יש לבצע ביופסיות מעי דק לאבחנה הסופית של כרסת. יחד עם הנוגדנים יש צורך לבדוק את רמת אימונוגלובלין IgA בנוסיוכ מאחר ורוב הנוגדנים לאנטיגנים שפורטו לעיל שייכים למשפחת IgA. במצבי חסר IgA (השכיח פי 6 בחולי כרסת), תוצאות בדיקת הנוגדנים עלולות להיות שליליות "מוזיפות", לאמור יש כרסת אך הבדיקה אינה מגלה זאת. לבדיקות הנוגדנים כנגד גליאדין ו-DGP יש גם מרכיב ממשפחת IgG שעשוי להגיב בטכחות האנטיגן הנדון גם כאשר יש חסר ב-IgA. גם פענוח ביופסיות מעי דק אינה "מלאכה" קלה. ראשית, התמונה הטיפוסית לכאורה לכרסת דהיינו השטחת היריית - סיסים שטוחים, התעמקות הקריפטות והסגנת תאים לימפוציטים (מטיפוס CD8) בין תאי האפיתל המצפה (IEL) אינה פתוגנומית ויש אבחנה מובדלת היסטולוגית לקרוב ל-20 מצבים אחרים⁴. שנית, קיימת תמיד אפשרות של טעות במדגם (sampling error) והאזור שממנו נלקחו הביופסיות אינו מייצג בהכרח את כל החלק הקריבי של המעי הדק. אי לכך, אומנות האבחנה של כרסת מחייבת גישה כוללת של אנמנוזה ובדיקה גופנית מדויקת, לקיחה בחשבון את בדיקות הסריקה וביופסיות המעי ולעיתים להיעזר בבדיקת HLA לאללים של כרסת: DQ2 ו/או DQ8. יש לזכור שאללים אלו נמצאים גם בכ-30% מהאוכלוסיה שלא סובלת מכרסת ולכן, היעדרם שולל קרוב לוודא כרסת, אך נוכחותם רק מסייעת לאבחנה.

אסטרטגיות מניעה וטיפול

הטיפול המקובל והברוק הינו כלכלה נטולת גלוטן לכל החיים. בכלכלה זו למעשה נצפה בהחלמה קלינית מלאה, העלמות הסרולוגיה החיובית ואם נבצע ביופסיות מעי דק אף "החלמה" היסטולוגית של המעי. במספר קטן ביותר של "חולים" המחלה אינה מגיבה לטיפול בריאטת נטולת גלוטן (unresponsive celiac disease) ואז קיימת סכנה של הופעת ממאירות במערכת העיכול. אמנם הדיאטה הינה הטיפול הדפניטיבי והאולטימטיבי, אך קיימת בעיה של הענות (Compliance) לדיאטה נטולת גלוטן וזאת משני טעמים: הראשון, קשה למצוא מזונות שאין בהם

שלשול כמייצג כרסת היה 34% ואילו כאבי בטן חוזרים כביוטי מייצג היה כ-16%. רוב המקרים מאובחנים היום בגלל בדיקות סריקה באוכלוסייה בעלת סיכון גבוה למחלת הכרסת כמו קרובי משפחה מדרגה ראשונה (26%), מחלות אוטואימוניות אחרות כמו סוכרת (IDDM), דלקת מפרקים Rheumatoid arthritis, דלקת בלוטת התריס Hashimoto thyroiditis, מחלות מעי דלקתיות (מחלת קרוהן וקולטיס כיבית) וחסר באימונוגלובלין (IgA) A. קיימות תסמונות בהן יש לחשוב על האפשרות של כרסת כגון תסמונת ע"ש טרנר, דאון וויליאמס⁵.

ישנם מצבים בהם צריך לשקול אפשרות שהגורם הינו מחלת הכרסת והטיפול בכלכלה נטולת גלוטן (Gluten free diet) עשוי לפתור את הבעיה. רוב המקרים התסמינים הקליניים שתוארו לעיל אינם קיימים.

להלן מספר דוגמאות: הפרעות בפריון בעיקר לאישה אך גם לגבר, הפלות חוזרות, משקל לידה נמוך. בעור ובריירות - פגיעה באמייל המצפה את השן, קרחת, אפטות חוזרות כפה (Aphthous stomatitis) דלקת עור (dermatitis herpetiformis); דלקת עיניים (uveitis).

במערכת העצבים: פירוסים חוזרים ובלתי נשלטים (עם או בלי מוקדי הסתיידות באזורים הפריאטו-אוקסיפטלים במוח) נירופתיות ומופתיות.

במערכת הקרדיו-וסקולרית: דלקת כפורת הלב (Pericarditis), Endocardial fibroelastosis, מערכת הנשימה: מחלת ריאה כרונית כגון Pulmonary hemosiderosis.

כבד: דלקת כבד (Autoimmune hepatitis) וכן עלייה בערכי הטרנסאמינזות.

כליות: מחלות כליה כרוניות, למשל דלקת כליות (Ch. Glomerulonephritis) ותסמונת על שם Henoch-Schoenlein / IgA Nephropathy.

תוארו הפרעות פסיכיאטריות בקשר עם כרסת, אך יש צורך בעבודות נוספות על מנת שניתן יהיה לייחס קשר בין כרסת למחלות פסיכיאטריות.

בשנת 1989 הולמס וחב³ תארו לראשונה שכיחות מוגברת (פי 42.7!) של לימפומה מסוג לא הודג'קין (Non Hodgkin Lymphoma) בחולי כרסת שלא היו על כלכלה נטולת גלוטן. בהמשך המחקר, הראו שהקפדה על כלכלה נטולת גלוטן במשך 10 שנים החזירה את שיעור הלימפומה לשיעור הצפוי באוכלוסיה רגילה.

בסריקה שערכנו בבתי החולים שערי צדק ואיכילוב בקרב 200 חולים במחלות ממאירות לא סולידיות, מצאנו שכיחות נוגדנים לגליאדין ולטג"ר ב-3% מהחולים, אחד מהם היה מאובחן כסובל מכרסת, אך לא שמר על כלכלה נטולת גלוטן.

.....(רשימת מקורות).....

"זיהום" של גלוטן אמנם בכמות קטנה והשני, שהוא יותר משמעותי, חלק כנבד מחולי הכרסת אינם מקפידים על כלכלה נטולת גלוטן. כאשר האבחנה נעשית בעקבות סקירה בפרטים נטולי כל תסמינים קליניים, אזי השמירה הקפדנית על הדיאטה נמצאה בשיעור קטן עוד יותר. הדיאטה נטולת גלוטן הינה פחות טעימה, יקרה ומקשה על סדר היום ומהלך החיים של המטופלים ולכן יש צורך בחיפוש אלטרנטיבות לטיפול בכלכלה נטולת גלוטן.

האסטרטגיה הטיפולית מתחלקת לשלוש זרועות. הזרוע הראשונה מכונת למניעת התפתחות המחלה על ידי מודולציה של גורמים סביבתיים. לדוגמה, הנקה ותוספת גלוטן בין החודש ה-4 ל-7 לחיים תוך כדי הנקה. קבוצת חוקרים מרב, קולורדו הראתה שלתינוקות וילדים שהיו חשופים לזיהום על ידי 2 זנים או יותר של נגיף הרוטה (Rotavirus) היה סיכוי גבוה יותר, משמעותי, לפתח כרסת בהשוואה לקבוצת הביקורת. אם כן ניתן להעריך שחיסון כנגד זני נגיף הרוטה עשוי להקטין את שיעור הופעת הכרסת.

הזרוע השנייה עוסקת למעשה באבחנה מוקדמת ובטיפול מוקדם בכלכלה נטולת גלוטן כדי להקטין את שיעור התחלואה (מחלות אוטואימוניות אחרות, נזקי תת תזונה, אנמיה, "חולשת העצם", הפרעות אנדוקריניות וממאירות).

הזרוע השלישית היא בראש ובראשונה כלכלה נטולת גלוטן ובנוסף, מניפולציות גנטיות של יצירת קמחים בעלי תכונות אפיה דומות לקמח המכיל גלוטן אך ללא גלוטן.

כמו כן, ניסיונות למודולציה אימונית בניסיון לקטוע את התהליכים הפתוגניים שביאו בסופו של דבר את הפגיעה בריית המעי הדק ואת מחלת הכרסת⁶. כיום קיימים בשטח ניסיונות בשלבים שונים של פיתוח מודולציות כגון שימוש במעכבי חזירות דופן המעי (Down regulation of intestinal permeability) על ידי עיכוב פעולת משאבה בדופן התא (Zonulin), שימוש באנזים ממקור מיקרואורגניזמים פרוביוטים (prolyl endopeptidase) לפרוק החלק "הטוקסי" של הגליאדין; וטיפול כנגד מרכיבים שונים במסלול הפתוגני שתואר לעיל כמו נוגדנים לאנזים טג"ר (tTG) נוגדנים לאינטרוקלין 15 (IL-15) ועוד. לסיכום, אנו עומדים בפני תקופה מרתקת בה ידע, הבנת התהליכים הפתוגניים וניצול תורת האימונולוגיה יסייעו בידענו לפיתוח דרכי טיפול חדשניות למחלות אוטואימוניות בכלל ולמחלת הכרסת במיוחד.

פרופ' דוד ברנסקי, מנהל האגף לרפואת ילדים בתי החולים של הדסה, ירושלים

1. Ravikumar M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing presentation of Coeliac Disease. Arch Dis Child 2006;91:969-971.
2. Leventhal E, Shteyr E, Branski D. The changing presentation of celiac disease in frontiers of celiac disease, Fassano A, Branski D, Troncone R. Eds Karger publications, in press 2008.

3. Holmes GK, Prior P, Lane MR et al. Malignancy in celiac disease - effect of gluten free diet. Gut 1989; 30:333-338.
4. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. J Pediatr 1998; 133:181-187.
5. Branski D, Fassano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. J Pediatr 2006; 49:295-300.



זיהום בנגיף ההפטיטיס B עדכון

מחקרים שנערכו לאחרונה הביאו לשינוי הנחיות לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV. קיימות כיום 6 תרופות לשימוש ב-HBV ששימושן לבד או בשילוב תלוי במאפייני המחלה ובהתפתחות עמידות

פרופ' זיו בן ארי

המהלך הטבעי של זיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס B (HBV) מתאפיין בארבעה שלבים: 1. שלב מוקדם של טולדאנס אימונולוגי-רמות גבוהות של HBeAg HBVDNA, חיוני ורמות תקינות של ALT בסרום מופיע בחולים שהמחלה נרכשה בלידה או בילדות. 2. הפטיטיס כרוני HBeAg חיוני-רמות גבוהות של HBVDNA (20000 IU/mL) ושל ALT בסרום. 3. נשא בלתי פעיל-מתפתח לאחר סרוקונברסיה ספונטאנית של HBeAg, רמות נמוכות/שליטת של HBVDNA ורמות תקינות של ALT בסרום. הפרוגנוזה טובה. 4. הפטיטיס כרוני HBeAg שלילי (precore mutant) - נובע ממוטציה ספציפית ב-HBV גנום שאינה מאפשרת יצור של HBeAg בטכחות רפליקציה פעילה של הנגיף. מצב זה מתאפיין על ידי עליות/ירידות (עד לנורמה) ברמות ה-ALT וה-HBVDNA (20000 IU/mL) בסרום. לא ניתן להגדיר את הרמה של HBVDNA בסרום המבדילה בין נשאים לא פעילים לבין חולים עם הפטיטיס כרוני ו-HBeAg שלילי.

המלצות לטיפול בזיהום כרוני

ההמלצות של ה-AASLD (האיגוד האמריקאי למחלות כבד) לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV כללו עד כה רמה של $\text{HBVDNA} > 10^5 \text{ IU/mL}$ ורמות של ALT הגבוהות פי 2 מהנורמה¹. אך ממחקרים שפורסמו לאחרונה, מתברר שרמות הנמוכות מספיק מוסכס זה לטיפול, כרוכות בהתקדמות המחלה לשחמת, אי-ספיקה כבדית וסרטן ראשוני של הכבד. ב-30%-40% מהחולים עם רמות תקינות של אנזימי הכבד מוצאים בביופסיה כבד פיברוזיס מדרגה 2 ויותר. חולים עם רמת ALT הגבוהה פי 2-1 מהנורמה, היו בסיכון הגבוה ביותר לפתח שחמת וסיבוכה והפטוצלולר קרצינומה, רמת ALT בסרום הנעה בין $20-40 \text{ U/L}$ קשורה גם היא בתמותה גבוהה יותר כתוצאה ממחלת הכבד² (תרשים 1). כמו כן, הוכח באותן העבודות שרמות HBVDNA בסרום שבין $2000-20000 \text{ IU/mL}$, קשורות בסיכון של פי 2.5 לפתח שחמת (תרשים 2) ולפתח הפטוצלולר קרצינומה³ (תרשים 3).

התכחות של HBeAg בסרום גם היא כרוכה בסיכון של פי 2.6 לפתח סרטן ראשוני של הכבד ושל פי 9.6 אצל חולים שעברו סרוקונברסיה של e-אנטיגן. לאור הנוכח לעיל, הנחיות ה-AASLD (תרשים 4) השתנו. בחולים עם HBeAg חיוני ניתן לטפל ברמה של $\text{HBVDNA} < 20000 \text{ IU/mL}$ גם כאשר רמת ה-ALT בתחום הנורמה או מוגברת מינימלית. בחולים עם HBeAg שלילי ועדות בביופסיה כבד לדלקת מדרגה בינונית עד קשה או פיברוזיס משמעותית, יש לטפל כאשר רמת ה-HBVDNA בסרום היא מעל 2000 IU/mL ורמת ה-ALT בתחום הנורמה או מוגברת מינימלית¹.

תרופות

ה-FDA אישר עד היום 6 תרופות לטיפול בזיהום כרוני ב-HBV והן נחלקות לשתי קבוצות עיקריות: 1. אינטרפרון הסטנדרטי (interferon alfa-2b) וה-pegylated interferon alfa 2a. לאינטרפרון אפקט אנטיוראלי ואימונומודולטורי, משך הטיפול קצוב ואינו כרוך בהתפתחות של זנים עמידים, אך האינטרפרון ניתן בזריקה ויש לו תופעות לוואי מרובות ובלתי נעימות. הפגאינטרפרון הניתן בזריקה חד-שבועית מחליף את האינטרפרון הסטנדרטי.

2. נוקליאוסיד/טיד אנאלוג הניתנים דרך הפה: lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine. לכולם פעילות אנטי וירלית פוטנטית (הפוטנטיות ביותר הן האנטקביד והטלביודין, ללמיבודין פעילות בינונית ולאדפוביר פעילות נמוכה), אין להם תופעות לוואי קשות, הן נסבלות היטב אך הטיפול בתרופות אלה כרוך בהתפתחות של זנים עמידים ולאורך זמן טיפול זה יקר. העלייה במספר התרופות המאושרות לטיפול וההתפתחות של זנים עמידים מביאה לכך שהחלטה על מתן טיפול הופכת להיות מורכבת ומתעוררות שאלות כגון מתי להתחיל טיפול, באיזו תרופה יש לבחור כקו ראשון ובאיזו כקו שני והאם יש צורך לשלב תרופות. מטרת הטיפול היא להביא לאידיקציה של ה-HBV, סרוקונברסיה של ה-HBeAg, העלמות של ה-HBsAg מהסרום ושל ה-HBVDNA של ה-covalently closed circular מההפטוציטים. הטיפול האנטי וירלי הקיים אינו מאפשר אידיקציה של הנגיף, על כן המטרות היותר מעשיות כוללות נורמליזציה של ALT בסרום ודיכוי משמעותי ומתמשך ברפליקציה של הנגיף. דיכוי מממשך ברפליקציה של HBV משפר את הפרוגנוזה בחולים ללא שחמת ובחולים עם שחמת, מקטין את הסיכון לפתח קרצינומה הפטוצלולרית ומשפר את אחוזי החיות. טיפול ממושך בלמיבודין (3 שנים), הקטין באופן משמעותי סטטיסטית את התקדמות המחלה (Child-Pugh score), אי ספיקה כבדית או התפתחות של סרטן ראשוני של הכבד: 7.8% מהחולים המטופלים בלמיבודין פיתחו סיבוכים לעומת 17.7% בחולים שלא טופלו בלמיבודין.

יעילותו של הלמיבודין כנגד HBV אומנם הוכחה, אך היא נחשבת כתרופה עם low genetic barrier והיא בעלת פרופיל עמידות גבוה ביותר (27% בשנה הראשונה ו-69% כעבור 5 שנים). כתוצאה מכך, החל משנת 2007 ה-AASLD אינו ממליץ על למיבודין כקו ראשון לטיפול בחולים עם זיהום כרוני ב-HBV.

לאדפוביר יש פרופיל עמידות נמוך, 0% בשנה הראשונה ו-29% כעבור 5 שנים. לאחר שנה של טיפול באדפוביר ה-HBVDNA בסרום הופך להיות שלילי אצל 21% מהחולים עם HBeAg

חיוני ואצל 51% עם HBeAg שלילי. לאדפוביר פעילות אנטי וירלית חלשה ועל-כן הוא לא ניתן בחולים בהם יש צורך בדיכוי וירלי מהיר כמו בחולים עם הפטיטיס קשה או חולים צירוסיים באי ספיקה וכן בחולים שרמת ה-HBVDNA גבוהה במיוחד. תיתכן פגיעה כליתית ב-3% מהחולים. מבין תרופות המחקר הקיימות היום טנפוביר היא המבטיחה ביותר. טנפוביר דומה במבנה לאדפוביר אך היא פוטנטית יותר ומביאה לדיכוי גדול יותר של ה-HBVDNA.

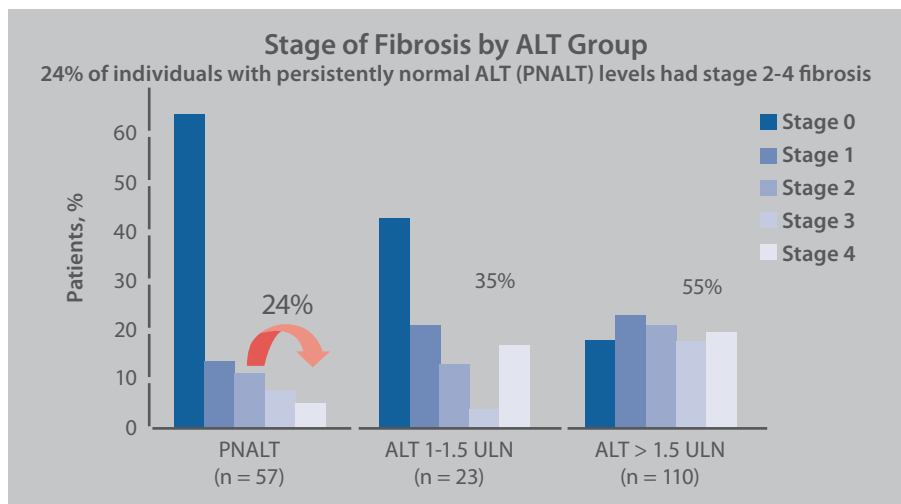
אנטקביד הוא בעל הפעילות האנטיורלית החזקה ביותר. יש לו את פרופיל העמידות הנמוך ביותר (high genetic barrier), 1.2% כעבור 4 שנים. לאחר שנה ה-HBVDNA בסרום הופך להיות שלילי אצל 67% מהחולים עם HBeAg חיוני ואצל 90% עם HBeAg שלילי. טלביודין: לאחר שנה של טיפול, ה-HBVDNA הופך להיות שלילי אצל 60% מהחולים עם HBeAg חיוני ואצל 88% עם HBeAg שלילי. לאחרונה רווח על התפתחות של נירופטיה קשה (7 מקרים) כתוצאה מהטיפול בטלביודין (בעיקר בחולים שטופלו בשילוב של טלביודין ופגאינטרפרון). אחוז המפתחים עמידות הוא 4.5% כעבור שנה ו-21.6% כעבור שנתיים אצל חולים עם HBeAg חיוני ו-8.6% אצל חולים עם HBeAg שלילי. בחולים שה-HBVDNA שלילי בשבוע 24 לטיפול, השכיחות של העמידות הייתה נמוכה יותר והגיעה ל-4% ב-HBeAg חיוני ו-2% בחולים ב-HBeAg שלילי.

ה-pegylated interferon alfa-2a ניתן לתקופה של 48 שבועות. עם הטיפול ה-HBVDNA הופך להיות שלילי אצל 25% מהחולים עם HBeAg חיוני ואצל 63% עם HBeAg שלילי. העבודות מראות יעילות טובה יותר של pegylated interferon, בחולים עם רמות ALT גבוהות (פי 5 מהנורמה) ורמות של HBVDNA נמוכות יחסית ($\text{copies/mL} > 10^5$) ובנטיפ A ו-B. אחת ממטרות הטיפול האנטי-וירלי בחולים עם HBeAg חיוני היא סרוקונברסיה של ה-HBeAg: $\text{interferon alfa-2a}$ גורם לסרוקונברסיה ב-32% מהחולים, אדפוביר ב-12%, אנטקביד ב-21% וטלביודין ב-22%. סרוקונברסיה של ה-HBeAg בלבד איננה מספקת כמטרה סופית להפסקת הטיפול היות והסיכון לפתח סיבוכים עיקריים (שחמת וסיבוכה וסרטן ראשוני של הכבד) קשור ישירות לווידימה והוא בלתי תלוי בסטאטוס של ה-HBeAg. רמה שלילית מתמשכת של ה-HBVDNA בסרום מהווה מטרה סופית של הטיפול האנטי-וירלי בחולים אלה.

דיכוי מוקדם של HBVDNA בסרום

העבודות האחרונות מצביעות על כך שדיכוי מוקדם, משמעותי ומתמשך של HBVDNA בסרום, מנבא

תרשים 1: Liver Biopsy in Patients With Normal ALT and High Viral Load

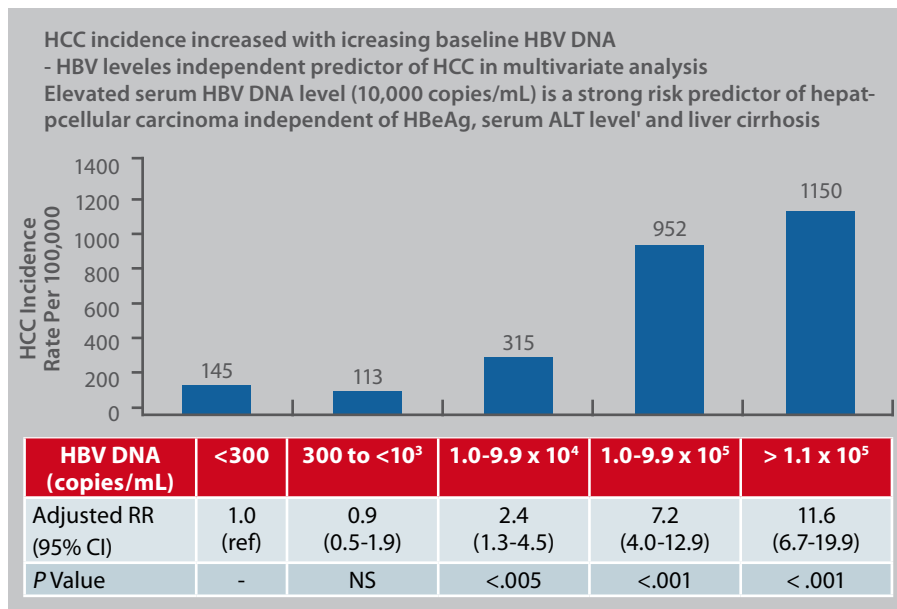


תרשים 2: REVEAL: Relationship Between Baseline Viral Load and Cirrhosis

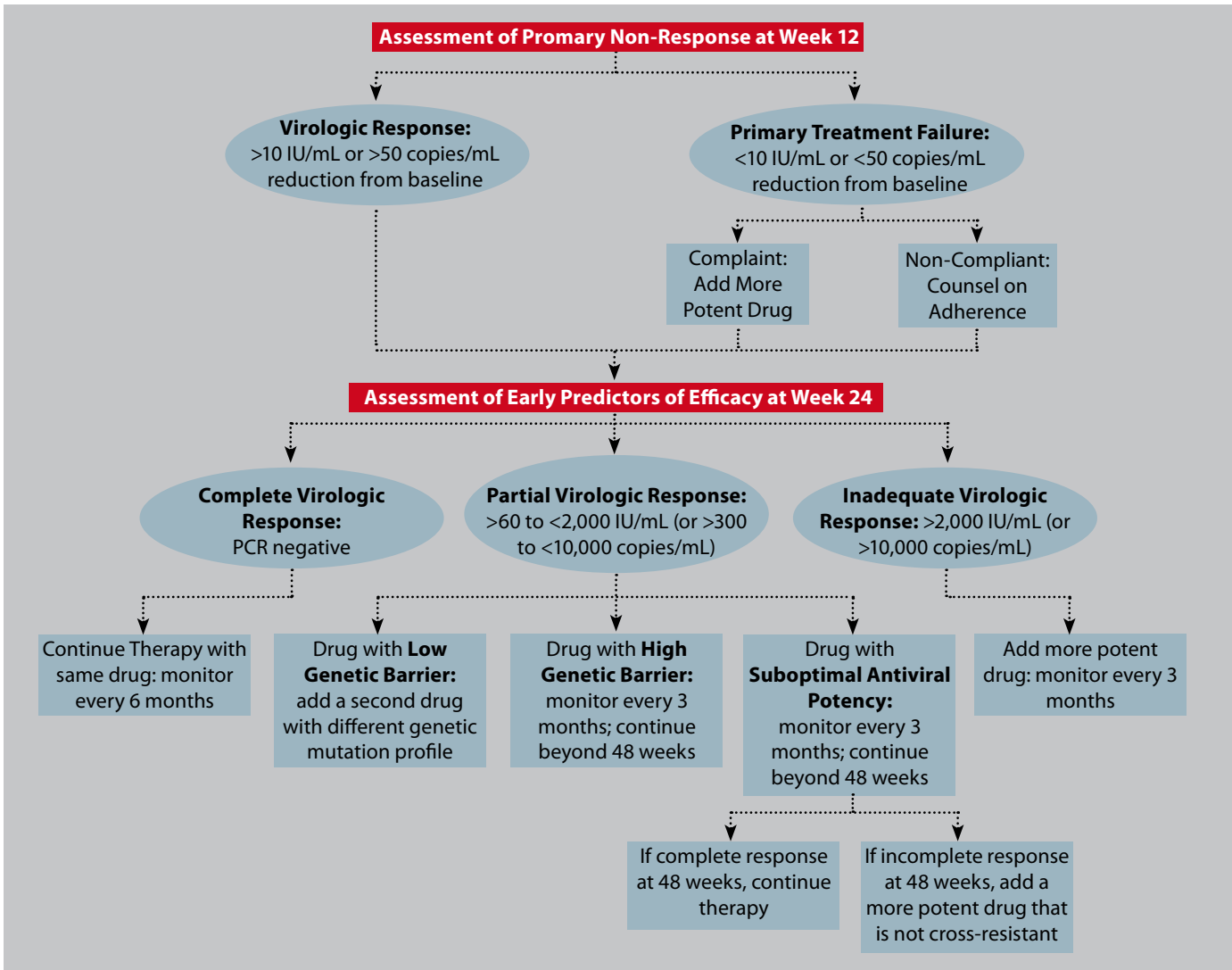
Serum HBV DNA (copies/mL)	Total Patient	Cases of Cirrhosis	Adjusted RR* (95% CI)	P Value
HBeAg-Negative Patient				
<10 ⁴	2132	104	1.0 (reference)	--
>10 ⁴ to <10 ⁵	631	55	1.9 (1.4 - 2.7)	< .001
>10 ⁵	451	55	4.9 (3.7 - 6.4)	< .001
HBeAg-Positive Patient				
<10 ⁴	22	2	2.6 (0.6 - 10.5)	NS
>10 ⁴ to <10 ⁵	18	3	6.2 (1.9 - 19.5)	< .01
>10 ⁵	520	135	8.6 (6.6 - 11.2)	< .001

Baseline HBV DNA predicted progression to cirrhosis - Relationship independent of HBeAg status

תרשים 3: REVEAL: Relationship Between Baseline HBV DNA Levels and HCC



תגובה וירולוגית מתמשכת. במחקר של ה-GLOBE המשווה את היעילות של טלביודין לעומת למיבודין למשך שנתיים, רמה של HBVDNA בסרום מתחת ל-300 copies/mL, בשבוע 24 לטיפול כרוך באחוזים גבוהים של תגובה וירולוגית מתמשכת בחולים עם HBeAg חיובי: 82% עם טלביודין ו-73% בטיפול עם למיבודין, ובחולים עם HBeAg שלילי 88% עם טלביודין ו-68% עם למיבודין. ה-durability של הטיפול גבוהה יותר לאחר טיפול בפגאינטרפרון (80%-90% בחולים עם HBeAg חיובי ו-20% בחולים עם HBeAg שלילי) לעומת טיפול בנקליאוטיד אנאלוג, בעיקר בחולים עם HBeAg שלילי. לאינטרפרון/פגאינטרפרון יש גם אחוזי סרוקונברסיה גבוהים יותר של ה-HBsAg: 3%-7.8% לעומת 0%-2% עם הנקליאוטיד אנאלוג. אינטרפרון/פגאינטרפרון, אדפוביר ואנטקביד משמשים כולם כקו ראשון על-פי המלצות ה-AASLD לטיפול בזיהום כרוני בנגיף ההפטיטיס B (תרשים 1) (הטיפול בטלביודין כקו ראשון איננו מומלץ לאור אחוזי העמידות הגבוהים). משך הטיפול המומלץ במתן של נקליאוטיד/טיג אנאלוג בחולים עם HBeAg חיובי הוא לפחות 6 חודשים לאחר סרוקונברסיה של ה-HBeAg ובחולים עם HBeAg שלילי לאחר העלמות של ה-HBsAg, משמעות ההמלצה היא טיפול ארוך טווח (יתכן לכל החיים). בחולים עם שחמת ואי ספיקה, ולמועמדים להשתלת כבד יש צורך בטיפול לכל החיים. אם אין תגובה לטיפול באינטרפרון, יש לשקול טיפול בנקליאוטיד/טיג אנאלוג. אין מספיק מידע על טיפול חוזר בחולים שלא הגיבו לטיפול בנקליאוטיד/טיג אנאלוג. ההגבלה העיקרית הקיימת על מתן טיפול ארוך טווח בנקליאוטיד/טיג אנאלוג היא ההתפתחות של זנים עמידים. עמידות וירלית גנוטיפית (נוכחות של מוטציה שהוכחה in vitro, המאשרת עמידות לנקליאוטיד אנאלוג הניתן) יכולה לגרום (בעיקר אצל חולים שחמתיים) לאי ספיקה כבדית ומוות. הגורמים העיקריים להתפתחות של עמידות הם: רמה גבוהה של וירמיה לפני התחלת הטיפול או וירמיה גבוהה הנשארת תוך טיפול של 6-12 חודשים. השימוש הנרחב בלמיבודין ב-7-8 השנים האחרונות הביא לעלייה ניכרת במספר החולים עם זן מוטנטי של ה-HBV העמיד ללמיבודין. לאדפוביר יש פעילות אנטי-וירלית כנגד כל הסוגים של המוטנטים העמידים ללמיבודין. העבודות מראות תועלת גבוהה יותר במתן אדפוביר בשילוב עם למיבודין לעומת מתן של אדפוביר במקום למיבודין (אחוז גבוה יותר של עמידות לאדפוביר). המתן של אנטקביד בחולים עם עמידות ללמיבודין כרוך בהתפתחות של זנים עמידים לאנטקביד באחוזים גבוהים (6% בשנה הראשונה ועד 43% כעבור 4 שנים) וזאת כתוצאה מ-cross resistance. בחולים שפיתחו עמידות לאדפוביר ישנה אפשרות



לאחרונה התפרסמה על ידי פאנל של מומחים בינלאומיים "מפת דרכים" לטיפול בחולים עם זיהום כרוני ב-HBV המבוססת על ניטור מוקדם של רמת ה-HBV DNA בסרום בזמן הטיפול בנוקליאוזיד/טיד אנאלוגס. חוסר תגובה בשבוע ה-12 לטיפול ותגובה תת-אופטימלית לטיפול בשבוע 24 לטיפול מהווים אינדיקציה לשינוי בגישה הטיפולית.

פרופ' זיו בן ארי, מנהלת היחידה למושתלי כבד, מרכז רפואי רבין

תרופות שאין ביניהן cross resistance, ימנע מצב זה. שני סעיפים העומדים כרגע על הפרק הם: 1. תוספת של תרופה שנייה "על פי דרישה" - כלומר, להתחיל טיפול עם תרופה שיש לה high genetic barrier ולהוסיף תרופה שנייה עם cross resistance שונה כעבור 9 חודשים. 2. להתחיל טיפול באופן מיידי בשילוב של שתי תרופות שאין להן cross resistance. אך עדיין לא ידוע איזה שילוב הוא אופטימלי ומה היא התועלת-עלות של מתן שילוב של תרופות de novo או מתן של תרופה אחת שיש לה high genetic barrier לעומת התפתחות של עמידות.

של מתן למיבודין או אנטקביר או טלביודין. יש מעט מאוד מידע על חולים שפיתחו עמידות לאנטקביר או טלביודין. עקב cross resistance, למיבודין לא יהיה יעיל במצבים אלה, אך שילוב של אדפוביר יהיה אופציה טובה יותר לטיפול בעמידות לאנטקביר או טלביודין.

שילוב תרופות ללא cross resistance

במצבים שבהם התפתחה עמידות לתרופה, החלפת תרופה אחת בשנייה תגרום להתפתחות של זנים העמידים למספר תרופות. לעומת זאת, שילוב של

(רשימת מקורות).....

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45(2):507-39

2. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. J Hepatol. 2007;47(6):760-7

3. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295(1):65-73.

4. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(8):890-7

An anatomical illustration of the human torso, focusing on the abdominal and thoracic cavities. The liver is prominently displayed in the upper right quadrant, rendered in a dark reddish-brown color. The lungs are visible in the upper left and right, shown in a light blue, translucent style. The background is a solid blue color. The title 'מחלת הכבד השומני הלא' is written in large, bold, yellow Hebrew letters across the upper right portion of the image.

מחלת הכבד השומני הלא

מחלת הכבד השומני הינה מחלת כבד שכיחה ביותר העלולה להביא לשחמת, אי ספיקת כבד, צורך בהשתלת כבד וסרטן כבד ראשוני. טיפול בגורמי הסיכון הוא הכרחי ויתכן כי תרופות מסוג **Insulin Sensitizers** הן יעילות, אולם נחוצים מחקרים מבוקרים נוספים

פרופ' רן טור-כספא

מחלת הכבד השומני היא אלכוהולית (מכ"ש) - non alcoholic fatty liver disease - הינה מצב קליני-פתולוגי הקורה בחולים שאינם נוהגים לשתות אלכוהול. הטווח ההיסטולוגי הוא מהצטברות שומן בהפטוציטים בלי תהליך דלקתי או פיברוזיס מלווים, עד לסטיאטיס כבדי עם מרכיב נקראינפלימטורי (סטיאטופטיטיס) היכול להיות מלווה בפיברוזיס. מצב אחרון זה יכול להפוך בכ-20% מן החולים לשחמת כבד. מכ"ש מוכרת כיום כסיבה המובילה להתפתחות מה שקרוי שחמת כבד קריפטוגנית. הפתוגנזה של מכ"ש אינה לגמרי ברורה, אם כי מקובל כי המנגנון הבסיסי להתפתחות סטיאטיס כבדי ויתכן גם הסטיאטופטיטיס היא עמידות לאינסולין (Insulin Resistance). כמו כן, קיימת הדעה כי גורם נוסף (Second Hit) שהוא בדרך כלל עקה חמצונית הנחוצה להתפתחות סטיאטופטיטיס. סטיאטיס כבדי הוא ביטוי להצטברות של טריגליצרידים, עקב מעבר של חומצות שומן חופשיות (FFA) מרקמת השומן, ירידה ברמת יציאת FFA מתוך הכבד, או מהפרעה לתהליך החמצון (Beta Oxidation).

עמידות לאינסולין והתפתחות מכ"ש

לעמידות לאינסולין יש תפקיד מרכזי בהתפתחות סטיאטיס וסטיאטופטיטיס. השמנה, סוכרת סוג 2 והיפריליפדמיה, שהם מצבים הקשורים לעמידות לאינסולין, קשורים באופן ברור למכ"ש. עמידות לאינסולין מביאה להצטברות שומן בהפטוציטים על ידי ליפוליזה המעלה את חומצות השומן בצירקולציה ועל ידי היפראינסולינמיה. קליטת חומצות השומן על ידי תאי הכבד מביאה לעומס יתר על מנגנון ה-Oxidation β שבמטוכונדריה, כאשר בעקבותיו מצטברות חומצות שומן בתוך תא הכבד, ההפטוציט. חומצות שומן הן גם סובסטרט וגם מגבירות הפעילות של Microsomal Lipxygenases, Cytochrome P450, אשר רמתו עולה ומביאה ליצירת רדיקלים מחמצנים חופשיים העלולים לגרום לפראוקסידציה של ממברנת ההפטוציט. היפראינסולינמיה גורמת ליצירת יתר של חומצות שומן בהפטוציט על ידי הגברת הגליקוליזה. בנוסף, דוחפת ההיפראינסולינמיה לכיוון הצטברות טריגליצרידים בתוך ההפטוציט על ידי הורדת יצירת אפוליפופרוטאין כבדי. יש לזכור גם את התפקוד הרגולטורי של ה-Peroxisome Proliferator-Activated receptor Ligand (PPAR- α), המבקר

אינדוקציה של גנים שונים הקשורים במערכות החמצון השונות. Mitochondrial reactive oxygen species - לתפקיד חשוב בהתקדמות מסטיאטיס לסטיאטופטיטיס ולפיברוזיס במנגנונים שונים כגון פראוקסידציה של הליפידים, אינדוקציה ליצירת ציטוקינים ואינדוקציה ליצירת Fas Ligand. מכ"ש נחשבת כחלק (לא בהגדרה) מהתסמונת המטבולית. חשוב לציין כי אצל חלק מהחולים במכ"ש, מחלתם מתקדמת לשחמת כבד ואף לאי ספיקה כבדית. הדיווחים על התקדמות לשחמת מציינים כי 3%-15% מהחולים עלולים להתקדם לשחמת וסרטן כבד ראשוני (HCC). חולים עם סוכרת הם בסיכון גבוה יותר לפתח שחמת כבד על רקע מכ"ש.

שכיחות המחלה

השכיחות של מכ"ש באוכלוסייה הכללית נאמדת ב-20%-40% במדינות המערב המתועשות וב-5%-30% באזור אסיה - האוקיאנוס השקט, בתלות בגיל האוכלוסייה הנבדקת. רוב המקרים הם בגילאי 40-60 אם כי ניתן למצוא גם מקרים בגיל ההתבגרות ובגיל הילדות. למעשה, מכ"ש הינה מחלת הכבד השכיחה ביותר, והיא שכיחה יותר בגברים מאשר בנשים.

רוב חולי מכ"ש הם אסימפטומטיים, אולם, לעיתים הם מתלוננים על עייפות, הרגשה כללית רעה וכאב עמום בבטן מימית עליונה. עלייה באנזימי כבד הנמצאת בבדיקה רוטينية היא זו שבדרך כלל מביאה חולי מכ"ש לתשומת לב רפואית. יש לציין כי הפטומגליה היא ממצא לא נדיר במכ"ש. עליית אנזימי כבד (ALT, AST ו-GGT) קיימת במכ"ש, אולם היעדר עליית אנזימי כבד אינו שולל מחלה מתקדמת, בעיקר כשמדובר בחולי סוכרת. לאור זאת, מועלית שאלת אבחנת מכ"ש, האם, מתי ולמי יש אינדיקציה לביצוע ביופסיה כבד. לאור העובדה שחולי סוכרת מועדים יותר למכ"ש, יש הממליצים כי במקרי סוכרת קיימת אינדיקציה לביצוע ביופסיה. בשנים האחרונות יש ניסיון למצוא חלופות לביופסיה כבד כגון בדיקת הפיברוסקאן ובדיקות הדם פיברוסטס-אקטיסט ואחרים. ביופסיה כבד עשויה להראות סטיאטיס, דגנרציה של תאי כבד, תסנין דלקתי מעורב חריף וכווני ופריסניטואידלי. לעיתים, נמצא גופיפי מאלורי וליפוגרנולומות. יתכן אף שפיברוזיס פורטלי יהיה הביטוי היחיד ההיסטולוגי. יש לציין כי בילדים, התסנין הדלקתי ברווחים הפורטלים בולט יותר מאשר במבוגרים.

טיפול

עד היום אין טיפול שיעילותו הוכחה חד משמעית במכ"ש. אולם, מודיפיקציה של גורמי הסיכון כגון השמנה, היפריליפדמיה וסוכרת וטיפול בהם, מומלצים ביותר. הורדה במשקל צריכה להיות הדרגתית ולא יותר מ-1.5 ק"ג בשבוע. ירידה במשקל ופעילות גופנית גופנית בהחלט מביאים לשיפור אנזימי הכבד, היסטולוגיה כבדית וירידה ברמת אינסולין.

ריטמין E הומלץ למכ"ש, אולם אם מביאים בחשבון כי אין שום הוכחה ליעילותו במצב זה ומאידך יש הוכחות לנוק שבנטילת מינון מוגבר של ויטמין E, אז אין כל המלצה לטיפול זה. מספר תכשירים פומיים היופוגליקמים נחקרו: מטפורמין נמצא כמוודי רמת אנזימי כבד יותר מירידה במשקל וכן נמצא כי כאשר מטפורמין הוסף לדיאטה, להורדה במשקל הוורדת רמת הליפידים, הוא הביא לירידה משמעותית יותר ברמת אנזימי הכבד, אינסולין ופפטיד C.

במחקר זה היתה גם השפעה של מטפורמין על תהליך הנקרוזיס והדלקת בכבד, אך השפעה זו לא הייתה משמעותית סטטיסטית.

ROSIGLITAZONE - נמצא לפחות במאמר אחד כי תרופה זו הביאה לשיפור היסטולוגי משמעותי של רקמת הכבד אצל חולים בעודף משקל עם מכ"ש שטופלה בה.

URSODEOXYCHOLIC ACID - אין כל הוכחה כי תרופה זו אפקטיבית בטיפול במכ"ש.

PENTOXIFYLLIN - תרופה זו הפועלת כנגד TNF אלפא אשר תורם כנראה להתפתחות מכ"ש, נוסתה במכ"ש אולם לחלק ניכר מן החולים היו תופעות לוואי.

LOSARTAN - המעכב את הקולטן לאנגיוטנסין II, הראה במחקר ראשוני השפעה מסוימת, אולם יש צורך במחקרים נוספים.

לסיכום, אין טיפול מוכח במכ"ש למרות הצורך בטיפול במחלה זו העלולה להביא לשחמת, אי ספיקת כבד, צורך בהשתלת כבד וסרטן כבד ראשוני. טיפול בגורמי הסיכון הוא הכרחי, בעיקר באמצעות ירידה מדורגת במשקל והורדת רמת הליפידים. יש הסבורים כי ניתן לטפל במחלה באמצעות תרופות שהן Insulin Sensitizers, אולם נחוצים מחקרים נוספים מבוקרים להוכחות האפקטיביות למול תופעות הלוואי.

פרופ' רן טור-כספא, מנהל מחלקה פנימית ד' ומכון הכבד, מרכז רפואי רבין, בית-חולים בילינסון, ראש הקתדרה לחקר מחלות כבד אוניברסיטת תל-אביב

1. Brunt, EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001; 21:3.
2. Marchesini, G, Bugianesi, E, Forlani, G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37:917.
3. Adams, LA, Lymp, JF, St Sauver, J, et al. The natural history of nonalcoholic Fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129:113.
4. Adams, LA, Sanderson, S, Lindor, KD, Angulo, P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 Patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005; 42:132.

5. Ekstedt, M, Franzén, LE, Mathiesen, UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44:865.
6. Nair, S, Diehl, AM, Wiseman, M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:23.
7. Belfort, R, Harrison, SA, Brown, K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355:2297.
8. Hickman, JJ, Jonsson, JR, Prins, JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. Gut 2004; 53:413.

.....(רשימת מקורות).....

דימום מהדליות במערכת העיכול

התמודדות הצוות הטיפולי עם דימום מהדליות היא מרובת אתגרים. על הניבוי, המניעה ודרכי הטיפול

ד"ר אורי סגול

אחד הסיכומים הקשים של יתר לחץ דם פורטלי הוא דימום מדליות. דליות יכולות להתפתח במספר מקומות לאורך מערכת העיכול, אולם דליות הגורמות לדימום מאסיבי נצרות ברובן בושט, וחלקן בקיבה באזור הקרדיה. דימום זה הוא אירוע הגורם לחשש; הן לחולה שחוה את הדימום על כל משמעותיותו, והן לצוות המטפל. עבורנו, הצוות המטפל בחולה המדמם, הוא מציב אתגרים מרובים. בשלב המיידי - מדובר בדימום אשר עלול להיות משמעותי ומסוכן מבחינה המודינמית ודורש יכולת התמודדות עם

מצבי שוק היפ-ולמי. התמודדות זו מבוצעת על ידי צוות רב מקצועי הכולל אנשי טיפול נמרץ, גסטרואנטרולוגים וכירורגים. בשלב מאוחר יותר הדימום מהווה סימן לכך שמחלת הכבד, שהיא הבסיס ללחץ הפורטלי המוגבר, התקדמה והחמירה.

מדוע נוצרות דליות?

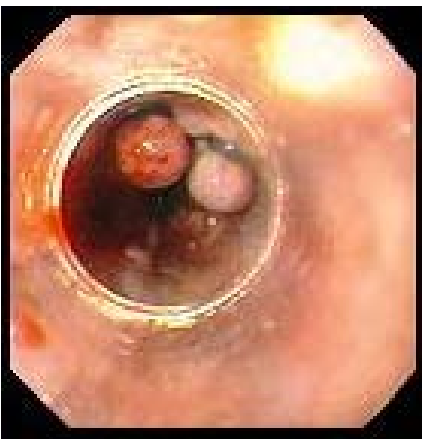
עם התקדמות מחלת הכבד והשינויים הפיזיולוגיים והדינמיים במיטת כלי הדם בכבד, עולה ההתנגדות לזרימה במערכת וריד השער. בנוסף, קיימת הרחבה

של כלי הדם בכל המערכת המספקת את אברי הבטן. הרחבה זו היא חלק מהפתולוגיה של מחלת כבד כרונית. השילוב של זרימה מוגברת עם התנגדות לזרימה, מביאה לעלייה בלחץ בווריד השער. הלחץ המוגבר מנסה לפלס "דרכי מילוט", וכך נפתחים חיבורים שחלקם מהתקופה העוברית המנקזים את המערכת הפורטלית הגדושה והלחוצה בכיוון המערכת הוורידית.

מדוע דליות מודממות?

התשובה היא שאנו לא יודעים. אולם, אנו מסוגלים לבא באופן מדויק למדי באלו מהחולים הדליות

דליות לאחר קשירה בטבעות גומי



מכשיר גסטרוסקופ המוכן לבצוע קשירת דליות על ידי טבעות גומי



הכבר החולה. הבנה של מנגנונים אלו ופיתוח תרופות המסוננות נגדם עשויה להעניק לנו כלים טיפוליים ספציפיים לחולים קשים אלו.

ד"ר אורי סגול, היחידה למחלות דרכי עיכול וכבר, מרכז רפואי כרמל, חיפה

.....(לקריאה נוספת)
De Franchis
Evolving consensus in Portal Hypertension, Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal Hypertension.
Journal of Hepatology 43(2005) 167-176

בחולים קשים עם דימום מסכן חיים הדורש התערבות נמרצת הסללת החייאת נחלים המותאמת למצבם וכן הגנה על דרכי נשימה מפני סכנת אספירציה. השלב הבא הוא אבחון אנדוסקופי. לא כל דימום מורכי העיכול בחולה שחמתי נגרם על ידי דליות; בחולים אלו שכיח כיב תרסרין וכן Portal Gastropathy העלולה לגרום לדימום.

בזמן האנדוסקופיה האבחנתית, במידה ומאובחנת דליות, יש לעבור לטיפול בהן על ידי אחת השיטות שהוזכרו לעיל. הטיפול המועדף כיום – קשירת דליות על ידי טבעות גומי Endoscopic band ligation. על הטיפול ה"מכאני" יש להוסיף טיפול תרופתי המכוון להורדת הלחץ במערכת השער.

מספר תרופות מסוגלות לבצע זאת:

א. Vasopressin – ננטשה בשל סיכונים רבים כמו אוטם שריר הלב וארוע מוחי.

ב. Octreotide – יעילה, ניתנת במנת העמסה ולאחר מכן במנת אחזקה תוך ורידית או תת עורית.

ג. Terlipressin – יעילה, היחידה מבין התרופות והטיפוליים בחולה המדומם שהראתה שיפור בשרידות של חולים קשים אלו.

זהו הוא סיכך שכיח ביותר בחולים עם דימום מהדליות. המנגנון הוא ככל הנראה Bacterial Translocation ממערכת העיכול. טיפול אנטיביוטי "מקדים", עוד טרם הופעת הסימנים המערכתיים לזיהום, הוכיח עצמו כיעיל ואף משפר שרידות. מכאן – טיפול אנטיביוטי הוא חלק בלתי נפרד ממערך הטיפול בחולים עם דימום מהדליות ויש להתחילו מוקדם.

בחולה הקשה מאוד אשר ממשיך לדמם למרות טיפול אנדוסקופי חוזר וטיפול תרופתי, נותרו מספר אופציות:

א. זונדה על שם בלקמור. אמצעי זה נמצא בשימוש עשור שנים. זהו אמצעי מכאני יעיל אשר מביא ללחץ על הכלים המזינים את הדליות באזור הקרדיה. נדרשת מיומנות בהחדרת הצינור, וכן ידע בניטור החולה. התנאים המתאימים לשימוש בו הם בטיפול נמרץ.

ב. יצירת מעקף בין מערכת השער ובין המערכת הוורידית. לפני שנים רבות מהלך זה ברצונו בניתוח פתוח, אשר הסיכונים בו רבים. כיום, בטכניקות של רדיולוגיה זעיר פולשנית, ניתן ליצור מעקף כזה בשיטת ה-Transcutaneous Intrahepatic (TIPS) (PortoSystemic Shunt).

יעילות שיטה זו בחולה עם דמם עקשני ומסוכן הוכחה את עצמה; אולם, היעילות הגבוהה כרוכה בשיעור גבוה של סיכונים ובמיוחד Portal Encephalopathy.

מה בעתיד ?

היום אנו למדים שלחץ פורטלי אינו רק מחסום מכאני של רקמה פירברית המונעת זרימה. זו ראייה פשטנית. עד לשליש מהלחץ המוגבר הוא דינמי ונגרם על ידי ציטוקינים וחומרים ואזואקטיביים המופרשים ברקמת

נמצאות בסכנה לדימום ויש לנקוט אמצעים על מנת להוריד את הסכנה ולמנוע זאת.

הניבוי יכול להיות "מדעי" ומדויק על ידי צנתור ורידי הכבר בגישה של צנתור ימני, ומדידת הלחץ בהם. גיפוח בלון ועצירת הזרימה מייצרים לחץ המכונה לחץ יתר (Wedge pressure) המשקף את הלחץ בווריד הפורטלי. הפער בין שתי המדידות HPVG (Hepatic Portal Venous Gradient) מייצב את הלחץ המניע את הדליות, אולם בחיי היום יום במרפאה אינו מרכיב לבצע בדיקה זו. לרשותנו עומד כלי זמין ופשוט – גסטרוסקופיה. בבדיקה זו ניתן להעריך את גודל הדליות ומרקם פניהן. נתונים אלו יש בהם כדי לנבא את סכנת הדימום.

לכן, על כל חולה עם מחלת כבד כרונית וחשד ללחץ פורטלי מוגבר על רקע שחמת הכבד לעבור בדיקת גסטרוסקופיה בשאלה של דליות, מיקומן, גודלן וצורתן.

מינעת דימום מהדליות

קיימים אמצעים – הן תרופתיים והן אנדוסקופיים אשר מאפשרים להקטין את הסכנה לדימום, הן הראשון, וכן מניעה של דימום חוזר בדליות שכבר דימומו – מניעה משנית.

האמצעים התרופתיים כוללים חוסמי בטא לא סלקטיביים דוגמת Propranolol. בגישה "המדעית" יש לתת מינון של התרופה, כך שמשגים ירידה של HPVG לערך של 12 מ"מ כספית. בגישה הקלינית יש להגיע לירידה בדופק הלב במנחה לכדי 25%. על מנת להשיג ערכים אלו נדרש מינון גבוה יחסית של התרופה, ושכיחות תופעות לוואי הקשורות לחוסמי בטא. חלק מהמטופלים לא מסוגלים לטול את התרופות במינון הנדרש.

אמצעים תרופתיים מקומיים – הזרקת של חומר מטרש לדלית עצמה או לסביבתה גורם לדלקת עזה שעם התקדמות תהליכי הריפוי מביא לפקקת בדלית. טיפול זה קל לביצוע על ידי הזרקת בזמן גסטרוסקופיה עם מחט ייעודית, אולם סרוך בסיכונים כגון: כאב לחולה לאחר הפעולה, נדידת החומר המטרש למקומות לא רצויים והצרות הושט באזור ההזרקה.

בשנים האחרונות שיטת ההזרקת של חומר מטרש ננטשה לטובת גישה מכאנית. על גבי קצה האנדוסקופ מולבש שרוול שקוף עליו מולבשות מספר טבעות גומי. האנדוסקופ מובא אל מול הדלית, אשר נשאבת אל תוך השרוול, ועל בסיס הדלית מלביש מבצע הבדיקה טבעת גומי אשר מתהדקת על הדלית בבסיסה ולמעשה "חונקת" אותה. ניתן לקשור בין 4-10 דליות בכל פעולה, ובדרך כלל נדרשות מספר פעולות על מנת לסלק את כל הדליות מהוושט. הפעולה זמינה, ובידיים מיומנות קלה לביצוע.

הטיפול בחולה עם דימום חריף

בשלב המידי, כמו בכל דימום מורכי העיכול, הטיפול הראשון הוא טיפול תומך ונמרץ. מדובר

האם שחמת כבד הפיכה?

על התפקיד של הפעלת תאי stellate כבדיים כטיפול עתידי במחלות כבד כרוניות

ד"ר ריפעת ספדי

מהרגיל המשבש תפקודי כבד טבעיים. תאי stellate כבדיים (HSC) כונו בעבר תאי ito או מאחסני שומן. הם מהווים מקור עיקרי למשתית החוץ תאית. אך קיימת גם תרומה קטנה יותר של תאים פיברובלסטים פורטלים. תאי HSC הם פרה-סינודיאלים, שוכנים במרווח התת-אנדותרלי על שם disse ומהווים אתר ראשוני לאחסון של ויטמין A. הפעלת HSC מהווה אירוע מרכזי בכל תהליך של נזק כבד בכלל ופיברוזיס כבד בפרט. הפעלה זו מתבטאת במעבר מצורה ניחת עתירת ויטמין A לצורה פעילה פיברוגניים.

המבנה של Extracellular Matrix בכבד תקין ובכבד דלקתי

ה-ECM הוא חבילות של חלקיקים גדולים ממספר סוגים מבניים ותמיכתיים: קולגן מסוגים שונים, גליקופורוטאינים אחרים, גורמי גדילה קושרי matrix, גלוקוזאמינוגליקנים, פרוטאוגליקנים ועוד. מתוך 20 סוגים של קולגן אשר זוהו עד כה, עשרה נמצאים בכבד. מגוון שונה של תת-סוגים, כאלה או אחרים, מאפיין את ההבדלים בתכולת קולגן ברקמות השונות. השינויים הם בעיקר בתת-סוגים שונים, במבנה הסטכיומטרי ובקשרים הבין-חלקיקיים. בכבד תקין קיימים מספר תת-סוגים של קולגן, והם תת סוגים I, III, V, I, ו-XI, אשר מתרכזים בקופסית, סביב כלי דם גדולים, וברווח הפורטלי. קולגן מסוגים I ו-III קיימים במרווח התת-אפיתלי של האנדותרל. ניתן גם למצוא כמויות קטנות של

פיברוזיס ושחמת כבד הן תוצאה סופית של מחלות כבד כרוניות וכרוכות בהתפתחותן של תופעות מסכנות חיים ואף תמותה. גישה טיפולית אנטי פיברוטית מעסיקה מעבדות מחקר רבות בעולם ומטפלת בתוצר סופי של המחלה ולא מתייחסת למחלת יסוד ראשונית. עם הבנת תהליך יצירת פיברוזיס כבד שהתפתח לאחרונה, ניתן לאשר שמדובר בתהליך דינמי שניתן להפוך אותו בכל שלב הכולל שחמת.

לא רק שפיברוזיס כבד הוא הפיך, אלא גם מצטברות עדויות המצביעות על כך שגם שחמת יכולה להיות הפיכה. עדיין אין מידע על השלב המדויק אשר בו הדלקת או השחמת עוברות להיות בלתי הפיכות. יתרה מכך, עם ההתקדמות בטיפולים אנטי גניפיים, מתועדת נסיגה היסטולוגית של שחמת בדיווחים רבים.

בקרוב, טיפולים נוגדי פיברוזיס יהיו מציאות אמיתית. טיפולים אלה יהיו מיועדים לחולים עם מחלה הפיכה. תרשים הפעלת תאי stellate כבדיים מעניק תשתית חשובה להגדרת מטרות טיפוליות.

מקור הפיברוזיס ושחמת

הסיבות ליצירת פיברוזיס כבד ושחמת הן רבות, כולל מחלות מולדות, מטאבוליות, דלקתיות, זיהומיות וטוקסיות. אך עדיין, יצירת צלקת כבדית מהווה תהליך תגובתי משותף לכולן. תגובה זו מאופיינת בהצטברות משתית חוץ תאי (Extracellular matrix; ECM) בהרכב חריג

סוגים כמו VI, XIV, ו-XVIII. גם גליקופורטאנים וחלבונים matricellular נוכחים בכבד, הכולל משקעים תת-אנדותרליים של פיברונקטין, למינין, SPARC, temascin, ו-von-Willebrand factor. פרוטאוגליקנים מורכבים בעיקר מהפרין סולפט, הכולל perlecan, כמויות קטנות של aggrecan, biglycan, decorin, פיברומודולין, בשוואה lumican, ו-glypican. בכבד תקין, כבד פיברוטי מתאפיין על-ידי שינויים כמותיים ואיכותיים בהרכב ה-matrix, וכאמור, שינויים אלה דומים בלי קשר למחלת הרקע. בהתחלה, הצטברות Matrix תת אנדותרלי גורמת ליצירת נימיות במרווח התת-אנדותרלי והחלפת basement membrane תקין לבעל צפיפות גבוהה. הדבר גורם לשיבוש ישיר בתפקוד תאי הכבד. ה-ECM יכול להשפיע באופן ישיר על התאים הסובבים, דרך ה-integrins ואת קולטני ה-non-integrin matrix, כמו ה-Discoid 2-Domain Receptor. יתרה מכך, ה-ECM משפיע על התפקוד התאי גם באופן עקיף, וזאת על-ידי הפרשת ציטוקינים מסיסים, שלעצמם מנטרים על-ידי מטלופורטאינוזות מקומיות.

הפעלת תאי stellate

קיימים שני שלבים בהפעלת HSC ליצירת פיברוזיס כבדי. השלב ההתחלתי-initiation הטרנס דלקתי שנובע מהפרשת ציטוקינים שונים באופן פאראקרין, ושלב שימור ההפעלה perpetuation בהשפעתם המתמשכת של אותם ציטוקינים.

התחלה (initiation) של הפעלת תאי stellate: שינויים מוקדמים בתאי stellate נגרמים כתוצאה מגירויים פארא-קרניים על-ידי סוגים שונים של תאים שכנים, כולל תאי אנדותרלי סינטיטליים, תאי קופפר, תאי הכבד, טסיות וליוקוציטים. תאי האנדותרלי משתתפים בחגיגה גם על-ידי יצירת פיברונקטין (fibronectin), תאי, וגם על-ידי הפיכת TGF- β . מצורתו הרדומה אל זו הפעילה בעלת אופי פיברוני. הסנה והפעלה של תאי קופפר אף היא משחקת תפקיד עיקרי. זאת משום שהדבר מלווה בהופעת סממנים של הפעלת תאי stellate. תאי קופפר יכולים לגרום גירוי לבניית matrix, לחלוקת תאי stellate ולהפרשת רטינואידים מתאי stellate. הדבר נעשה דרך הפרשת ציטוקינים (ובפרט TGF- β 1), ומתווכים של עקה חמצונית. הגירוי לחלוקת תאי stellate נמקף להפרשת TGF- α מתאי קופפר. ה-TGF- β שמקורו בתאי קופפר מגדל באופן חזק את תאי stellate לבניית matrix חזון-תאי.

תאי קופפר מייצרים ציטוקינים, הן נוגדי דלקת והן המתווכים דלקת, וזה כולל את אינטרלוקין 10. תאי קופפר משפיעים על תאי stellate בעזרת דרכים אחרות, כולל הפרשת matrix metalloproteinase 9 (Gelatinase B; MMP-9). ה-MMP-9 יכול לגרום להפעלת TGF- β שקיים בצורה לא פעילה,

ומגדל יצירת קולגן בתאי stellate.

בנוסף, תאי קופפר הם מקור חשוב למיני חמצן פעיל ROS (reactive oxygen species; ROS) בכבד. אם ה-ROS נוצרים בתוך תאי stellate או משוחררים לסביבה חוץ-תאית, יש להם את היכולת להגביר את הפעלת תאי stellate וליצור קולגן. תאי קופפר גם מייצרים NO אשר יכול לאזן את פעילות הגירוי של ה-ROS על-ידי הודדת חלוקת התכוצות תאי stellate.

תאי הכבד (hepatocytes), בתור התא השולט בנפח הכבד, הם מקור חזק של lipid peroxide במחלות כבד דלקתיות. טסיות הדם מהוות מקור חשוב לגורמי גדילה, והן אחת הסיבות לנזק הכבדי. דוגמאות לכך הם PDGF (Platelet derived growth factor) ו-TGF- β 1 Transforming growth factor. תאי דם וה-Epidermal growth factor (EGF). תאי דם לבנים מגויסים לכבד במהלך נזק כבדי, ומלווים בכך את תאי קופפר ביצירת תרכיבים אשר מווסתים את התנהגות תאי stellate.

ניטרופילים הם מקור חשוב של ROS, לו יש השפעה ישירה על גירוי תאי stellate וביצירת קולגן. תפקיד הניטרופילים שאפיין אותו לגירוי תאי stellate, הודגם בניסיונות תרבית, אשר בהם ניטרופילים הופעלו על-ידי N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine והודגרו עם תאי stellate. ניטרופילים פעילים הגבירו את יצירת הקולגן בתאי stellate פי שלושה מרמות הביקורת. ה-superoxide זוהה כמתווך העיקרי בפעילות ניטרופילים. ניטרופילים פעילים גם כן מייצרים NO, אשר גורם להפחתת פעילות superoxide בכבד קולגן, אך אינם משתקים אותו לחלוטין.

לימפוציטים, כולל תאי CD4+, CD8+ וגם NK, מתיישבים בכבד ומהווים מקור נוסף להפרשת ציטוקינים. לימפוציטים מנגנים אף הם בתזמורת "תגובת המאחסן" על-ידי יצירת ציטוקינים מצד אחד ובהשפעה ישירה על תאי HSC. תגובה מסוג Th2 הנה צלקתית/פבריונית לעומת לימפוציטים מסוג Th1. לאחרונה, הודגם קשר ישיר בין לימפוציטים לבין תאי HSC בתהליך פיברוזיס אשר מסתיים בבליעת לימפוציטים על ידי HSC. בעוד שבליעת תאי CD8 או NK-T גורמת להפעלת תאי HSC ליצירת פיברוזיס, תאי NK גורמים להרג של תאי HSC משופעלים.

שלב ה-Perpetuation of stellate cell-activation: ה-Perpetuation של תאי stellate כולל מספר שינויים חשובים בהתנהגות התא:

- 1. חלוקה (proliferation):** ה-platelet derived growth factor (PDGF) הוא המיטוגן הפעיל ביותר שנמצא בתאי stellate. "צירת קולטנים" (receptors) ל-PDGF בשלב המוקדם של הפעלת תאי stellate, מגבירה את התגובתיות למיטוגן פעיל מסוג זה.
- 2. Chemotaxis:** תאי stellate יכולים להגר לכיוון ציטוקינים כימואטרקטיביים, שמאפיינים תאים

מזונכימלים גם ברקמות אחרות. כימוטקסיס של תאי stellate מסביר באופן חלקי מדוע תאי stellate שוכבים לאורך מחיצת דלקת in-vivo.

3. פיברוגניזיס (Fibrogenesis): עלייה ביצירת matrix היא הדרך הישירה ביותר בה תאי stellate פעילים, גורמים ליצירת פיברוזיס בכבד. מוצרים של Lipid peroxidation מהווים גורם גירוי חשוב ויוצרים matrix חזון תאי. פעילותם מוכפלת על-ידי איבוד תאי stellate ויכולתם נוגדת עקה חמצונית. ממצאים אלה מכוונים אותנו להשתמש ב-anti-oxidants כטיפול בפיברוזיס כבדי.

4. התכווצות (Contractility): התכווצות של תאי stellate מהווה גורם מכריע בעלייה מוקדמת ומאחרת של עליית תנגדות פורטלית בפיברוזיס כבדי. תאי stellate פעילים מקיפים זרימת דם פורטלית גם על ידי צמצום המרווחים הסינטיטליים וגם על ידי צמקת כבד שחמתית, זאת היות וסיריחות קולגן הטיפוסיות בשחמת סופנית מכילות מספר גבוה של תאי stellate פעילים. הגירוי העיקרי להתכווצות תאי stellate הוא endothelin-1.

הקולטנים של endothelin-1 מתבטאים בתאי stellate, גם שקטים וגם פעילים, אך בפיזור תת-יחידות שונה. התכווצות תאי stellate כתגובה ל-endothelin-1 תיארה גם in-vivo. קיימים גם גורמים אחרים אשר מגרים התכווצות תאי stellate, אך יכולתם יורדה מאד יחסית ל-endothelin-1. לדוגמה, תאי קופפר מייצרים eicosanoids, הכוללים פרוסטגלנדין מסוג D₂ (PGD₂), פרוסטגלנדין E₂ (PGE₂) וטרומבוקסנים. ה-eicosanoids מווסתים את התכווצות תאי stellate, כאשר טרומבוקסן באופן טיפוסי משפר התכווצות בעוד ש-PGE₂ מתווך הרפיה. חלקיקים מרחיבי כלי דם המיוצרים מקומית, יכולים לסתור את תכונת ההתכווצות של endothelin-1. למשל nitric oxide, אשר גם כן נוצר בתאי stellate, הוא אנטגוניסט אנדרוני ל-endothelin-1.

5. פירוק מטריקס (Matrix degradation): שינויים כמותיים ואיכותיים בפעילות matrix protease, משחקים תפקיד חשוב בשינוי מבנהו של matrix חזון תאי בזמן נזק כבדי פיברוטי. למעשה, תאי stellate מבטאים את כל מרכיבי המפתח הנדרשים לפירוק פתולוגי של מטריקס, ובכך משחקים תפקיד חשוב לא רק ביצירת מטריקס, אלא גם בפירוקו. זוהתה משפחה הולכת וגדלה של MMP (matrix-metoloproteinases), שהם אנזימים תלויים בסידן אשר באופן ייחודי מפרקים קולגנים וחומרים אחרים לא קולגניים.

כל אלה מתרכבים בחמישה סוגים על פי הייחודיות לחומר מתפרק: קולגנוזות אנטיציטאליות (MMP-2, -9), ג'לינוזות (MMP-8, -13), stromelysins מפעילי פיברובלסטים, סוג ממברנלי (MMP-3, -7, -10, -11), ומיטולואלטז (MMP-14, -15, -6, 17, 24, 25)

(MMP-12). מטלופרוטאינוזות עוברות הפעלה על ידי proteolytic cleavage, על ידי membrane type metalloproteinase-1 (MMP-MT1) או על ידי פלזמין. מצד שני, הן מעוכבות על ידי קשירתן למעכבים ייחודיים הידועים בשם TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases). לפיכך, סך פעילות קולגנו משקפת את הכמות היחסית של מטלופרוטאינוזות פעילות ואת המעכבים שלהן, בייחוד ה-TIMPs. פירוק חוליני של מטריקס הכבד מתחיל מהפרה מוקדמת במטריקס תת-אנדורלי, שנובע מפעילותם של מספר אנזימים, הכוללים: MMP-2 ו-MMP-9 מפרקים קולגן מסוג IV, ה-MMP-1 ו-MMP-2 מה-MT-2 מפעילים MMP2 לטנטי. Stromelysin-1 מפרק פרוטאוגליקנים וגליקופרוטאינים וגם מפעיל קולגנוזות לטנטיות. תאי stellate הם מקור מפתח ל-MMP-2 ולעליית מולקולות ייחודיות מעכבות MMP, ל-TIMP-1 ו-TIMP-2, מה שגורם לסך ירידה בפעילות הפרוטאז ולבסוף לצבירת יותר מטריקס לא רצוי. יתרה מכך, לאחרונה מדובר על כך שה-TIMPs משחקים תפקיד בויסות אפופטוזה, המצביע על כך שהשפעתם על מאון הכבד היא מעבר להשפעתם הישירה על חלוקת מטריקס חוץ תאי. גם אינדוקציה ביוכימית מציגה את דרכם בויסות פעילות תאי HSC דרך הקולטנים הייחודיים שלהם.

6. **איבוד רטינואידים (Retinoid Loss):** כאשר תאי stellate הפוכים להיות פעילים, הם מאבדים את חלקיקי ויטמין A מסביב לגרעין, האופייניים למצב מנוחה, ורוכשים מראה יותר פיברובלסטי. בתרבית, רטינואידים מאוחסנים בצורת retinyl esters, בעוד שכאשר תאי stellate מופעלים, הרטינואיד משוחרר החוצה מהתא בצורת retinol. הדבר מצביע על תהליך הידרוליזה תוך תאית של האסטרים לפני הפרשתם. יחד עם זאת, עדיין לא ידוע באופן כללי אם איבוד רטינואידים נחוץ להפעלת תאי stellate, ואיזה רטינואידים יכולים להפיץ או למנוע את הפעלתם in-vivo. לאחרונה, זהו בתאי stellate כבדים peroxisome proliferation activated receptors, ובייחוד PPAR- γ , אשר התבטאותם עולה עם הפעלת התא. ליגנדים למשפחה חדשה זו של קולטני גרעין מפחיתים את הפעלת תאי stellate.

7. **כדוריות דם לבנות:** עלייה ביצירת ו/או בפעילות ציטוקינים יכולה להיות חיונית במהלך perpetuation של הפעלת תאי stellate גם בהשפעה אוטוקרינית וגם פאראקרינית. ל-TGF- β ולאנדורולין-1 קיים קשר ישיר עם יצירת matrix ועם התכווצותם של תאי stellate בהתאמה. תאי stellate יכולים להגביר את התגובה הדלקתית על ידי יצירת הסננה של לויקוציטים חד גרעיניים ורב גרעיניים. כאמור בשלב התחילתי, תתי לימפוציטים שונים מביאים להשפעה שונה בהפעלת תאי HSC ליצירת צלקת.

היבטים קליניים של פיברוזיס כבד

החמרת פיברוזיס והפיכתו: קשה לנבא בוודאות את קצב החמרת פיברוזיס בחולה עם מחלת כבד כרונית. לעומת זאת קיימים מספר חוקים:

(1) פיברוזיס דורש תהליך מתמשך של מספר חודשים עד שנים. שתי תצפיות באדם הן מחלת מרה, אשר בהן פיברוזיס מתפתח מהר יותר. בחולים עם זהו HCV כרוני, ממוצע הזמן הדרוש עד יצירת שחמת הוערך בכ-30 שנה, אשר נע בין 13 ל-42 שנים, ותלוי בטכאות גרמי סיכון אחרים. גרמי סיכון אלה, אשר גורמים להאצת יצירת פיברוזיס, כוללים צריכת אלכוהול, גיל מבוגר יותר בזמן ההדבקה, וגברים. אפילו בקרב קבוצות עם אותם גרמי סיכון קיים שוני בקצב ובדרגת יצירת הפיברוזיס, אשר מצביעים על גורמים בתגובת המארח.

(2) חומרת הדלקת והנוק צמודה בדרך כלל לקצב ההחמרה, כפי שתואר בעבודות עם מחלת כבד אלכוהולית והפטיטיס C. לא נמצא עד היום, קשר בין דרגת הפיברוזיס לבין HCV genotype.

(3) ריבוי מחלות כבד בו-זמנית מהווה השפעה סינרגסטית להחמרת פיברוזיס בכבד. הדבר הוכח בעיקר בחולים עם HCV אשר צורכים אלכוהול, אך זה נכון גם בחולים עם זיהום נוסף, כולל HBV עם HDV או HCV. כמו כן, חולים עם עומס יתר של ברזל וגם סטיאטוזיס (משנית לזיהום HCV או NASH) סובלים מעלייה בפיברוזיס כבד. גרמי סיכון אחרים לפיברוזיס בחולים עם NASH כוללים גיל מבוגר יותר, השמנה ונוכחות של סוכרת.

(4) הרגע המדויק אשר בו הפיברוזיס מפסיק להיות הפיך אינו ידוע, לא על-פי סימנים היסטולוגיים או שינויים ייחודיים בהרכב/תכולת ה-matrix. חשוב לדעת שאפילו שלבים מתקדמים של פיברוזיס/שחמת יכולים להיות הפיכים, כפי שהראו מחקרים קליניים בטיפולים נוגדי פיברוזיס. מספר עבודות דווחו על שחמת שהייתה מתועדת היטב ואשר הראתה הפיכות במספר מחלות כבד, כגון מחלת כבד אלכוהולית, חסימת דרכי מרה, HBV לאחר טיפולים נוגדי הנגיף, ואפילו ב-HCV בעקבות טיפול באינטרפרון / ריבאירין.

(5) הרקע הגנטי של המארח מהווה גורם קובע להתקדמות פיברוזיס. הרבה מאמצים מושקעים כעת במיפוי הגנום האנושי כדי לאפיין שינויים המנבאים פיברוזיס יותר מהיר במחלות כבד כרוניות.

אבחנה והערכה של פיברוזיס בכבד: הערכה נכונה של היקף הפיברוזיס נחוצה להכוונת טיפול ולניבוי פרוגנוזה בחולים עם נזק כבד כרוני. הערכת חתכים היסטולוגיים של הכבד עדיין מהווה כלי זהב לכימות פיברוזיס. יחד עם זאת, קיים עניין גובר להשתמש בסמנים לא חודרניים כדי לאפשר דימויות חזרות ולהימנע מסיכני ביופסיה מילעורית.

שיטות היסטולוגיות ומורפומטריות: תוארו מספר

שיטות מורפולוגיות semi-quantitative, אשר מודדות את המטריקס החוץ-תאי בחתכי ביופסיה צבעים (או עם הימטוקסלין ואיזון או צביעות Van Gieson) reticular silver impregnation. אך אפילו שיטות אלה אינן מושלמות, ויכולות להיות נתונות להטעיות באתר הדגימה באם הפיברוזיס לא אחיד. שיטות semi-quantitative אחרות הקיימות כוללות את Knodell-Ishak Score, שיטת matrix הצרפתית ואחרות. שיטות אימונהסטוכימיות וה-in situ mRNA hybridization המכוונות לאפיין מרכיבי מטריקס, יכולות לעזור לניסויים מוזקרים, אך אינן עולות על השיטות הסטנדרטיות הקיימות בשימוש הקליני היום-יומי.

שיטות לא חודרניות: קיימים מאמצי-על כדי לזהות בנסיוב סמנים לא חודרניים אשר מודדים את הפיברוזיס הכבד. דוגמאות לכך הם הפיברוסט, פיברוסקאן, אקטיסט, מדידת אילסטיות ריקמתית ועוד. בעוד שיעילותם ויערכם המנבא משתפר, עדיין אינם יכולים לשמש כאנליזה ישירה של הכבד.

טיפול בפיברוזיס כבד: טיפול אנטי פיברוטי במחלות כבד כרוניות הופך להיות מציאות אמיתית, אם כי עדיין אף תכשיר לא אושר בהתוויה זו. שילוב טיפולי יכול להראות השפעה סינרגסטית מאשר תוספת בלבד, אך תכשירים חייבים להיבדק קודם לכן כל אחד לחוד לאבטחת בטיחות והוכחת היעקרון. תרשים הפעלת תאי stellate מעניק תוכנית עבודה חשובה להגדרת אתרים של טיפול אנטי פיברוטי. אתרים אלה כוללים: (א) ריפוי של מחלה בסיסית ומניעת נזק כבד. (ב) הפחתת דלקת או תגובת המארח כדי למנוע גירוי תאי stellate לכיוון הפעלה. (ג) הורדה ישירה של הפעלת תאי stellate. (ד) עיכוב תגובות תאי stellate בחלוקה, התכווצות ו/או תגובות תומכות דלקת. (ה) גירוי ליצירת תהליך אפופטוטי של תאי stellate. (ו) עליית פירוק של מטריקס דלקתי, או על-ידי גירוי תאים מפרישים פרוטאזות נגד מטריקס כזה, הורדת יצירת המעכבים של פרוטאינוזות אלה, או על-ידי תוספת ישירה של פחסיאזות נגד המטריקס.

(א) ריפוי מחלה בסיסית: הדרך היעילה ביותר לבלימת פיברוזיס כבד היא פינוי של מחלה ראשונית שגורמת למחלת הכבד. זה כולל גמילה מאלכוהול, סילוק עורפי ברזל או נחושת במחלות הימכרמוניים ומחלת וילסון, פינוי נגיפי הכבד HBV או HCV במחלות נגיפיות כרוניות, הכחדת הפרזיט בבילהרציה, או חידוש זרימת מרה במחלות חסימתיות של דרכי המרה.

(ב) הפחתת דלקת ותגובה חיסונית: למספר תכשירים יש פעילות אנטי דלקתית גם in vitro וגם in vivo, אשר יכולה לסלק את הגירוי להפעלת תאי stellate. קורטיקוסטרואידים נמצאים בשימוש שנים רבות לטיפול במחלות כבד מסוגים שונים. פעילותם היא אנטי דלקתית בלבד, בלי השפעה ישירה על תאי stellate. יש עניין בסותר

TNF במחלות כבד דלקתיות, כאשר הוכיחו את עצמן כבטיחותיות בדלקות פרקים (RA), מחלות מעי דלקתיות (קרוהן), אך יש לבדוק אותם ישירות בפירוויס כבדי. מאמצים אחרים לבלית ציטוקינים דלקתיים כוללים סותר קולטני אינטרלוקין-1 במודל חולדות, כמו כן סותר RGD אשר מגבילים את הנוק האמונוולוגי הקשור ל-TNP. לחומצה אוקסידאוקסיכולית יש השפעה מיטיבה על פירוויס במחלת שחמת מרתית ראשונית (PBC), ככל הנראה בחלקה כהשפעה אנטי דלקתית. לתרופה זו יש השפעה על הפרשת נגזרות של nitric oxide אשר מביאה אף היא להפחתת הדלקת, לשיפור בפירוויס ולירידה בלחץ הפרטיל במודל חיה. תרופות הממתנות את התגובה של רגישויות היתר גם הן נמצאות במחקר. ל-Tranilast ול-captopril (מעכב ACE) יש פעילות אנטי פיברוטית על-ידי הפחתת הצטברות תאי mast ואיזונפילים. למעכב ACE כנראה יש גם השפעה אנטיפיברוטית ישירה בכבד, כפי שהודגם בפירוויס לבבי וכלייתי. בהתחשב בבטיחות תרופות אלה ובתוצאותיהן בחיות, צפויים מחקרים בבני אדם. ויסות לימפוציטים מפעילי צלקת הצטרף לשורת טיפולים של פירוויס כבדי לדוגמא קופקסון, הפעלת קולטני TLR9 או עיכוב של TLR4 ועוד. **ג) עיכוב הפעלת תאי stellate:** הפחתת המעבר מתאי stellate שקטים לתאים מיפיברובלסטיים פעילים מהווה מטרה טיפולית מושכת בשל היותה הגורם המרכזי לתגובה פיברוטית. הגישה המעשית ביותר היא על-ידי הפחתת העקה החמצונית, שהוא גירוי חשוב להפעלת התאים. אנטי אוקסידנטים, כולל אלפא טוקופרול (ויטמין E), הורידו יצירת פירוויס בחלקן אך לא כל המחקרים הניסויים. קיימים אנטי אוקסידנטים אחרים אשר הורידו הפעלת תאי stellate בתרבות, ומהווים פוטנציאל לניסויים באדם. הציטוקינים אינטרפרון גמא ו-HGF (hepatocyte growth factor) מפחיתים את הפעלת תאי stellate במודל חיות של פירוויס. ניסויים עם אינטרפרון גמא נערכים לטיפול בפירוויס ריאתי, עם השפעה דומה שצפויה בכבד. המנגנון המדויק שבו HGF's מפחיתים פירוויס אינו ודאי, אך ייתכן שכולל עיכוב של פעילות TGF- β 1. הדבר מצדיק ניסויים קליניים בדבר עם ההסתגלות שעכוב של TGF- β 1 יכול להיות כרוך בהתפתחות סרטן הכבד. קולטני הגרעין PRAR- γ מתבטאים בתאי stellate כאשר ליגנדים סינתטיים של PRAR- γ (thiazolidinediones) מורידים את הפעלת תאי stellate. השימוש הרחב בתכשירים אלה בסוכרת מעורר ניסויים קליניים בבני אדם לטיפול בפירוויס. יש להדגיש שהדיון נמצא בשימוש בסוכרת נגזרות מדור שני ושלישי שאינן פוגעות בכבד בהשוואה לדור הראשון (כמו troglitazone).

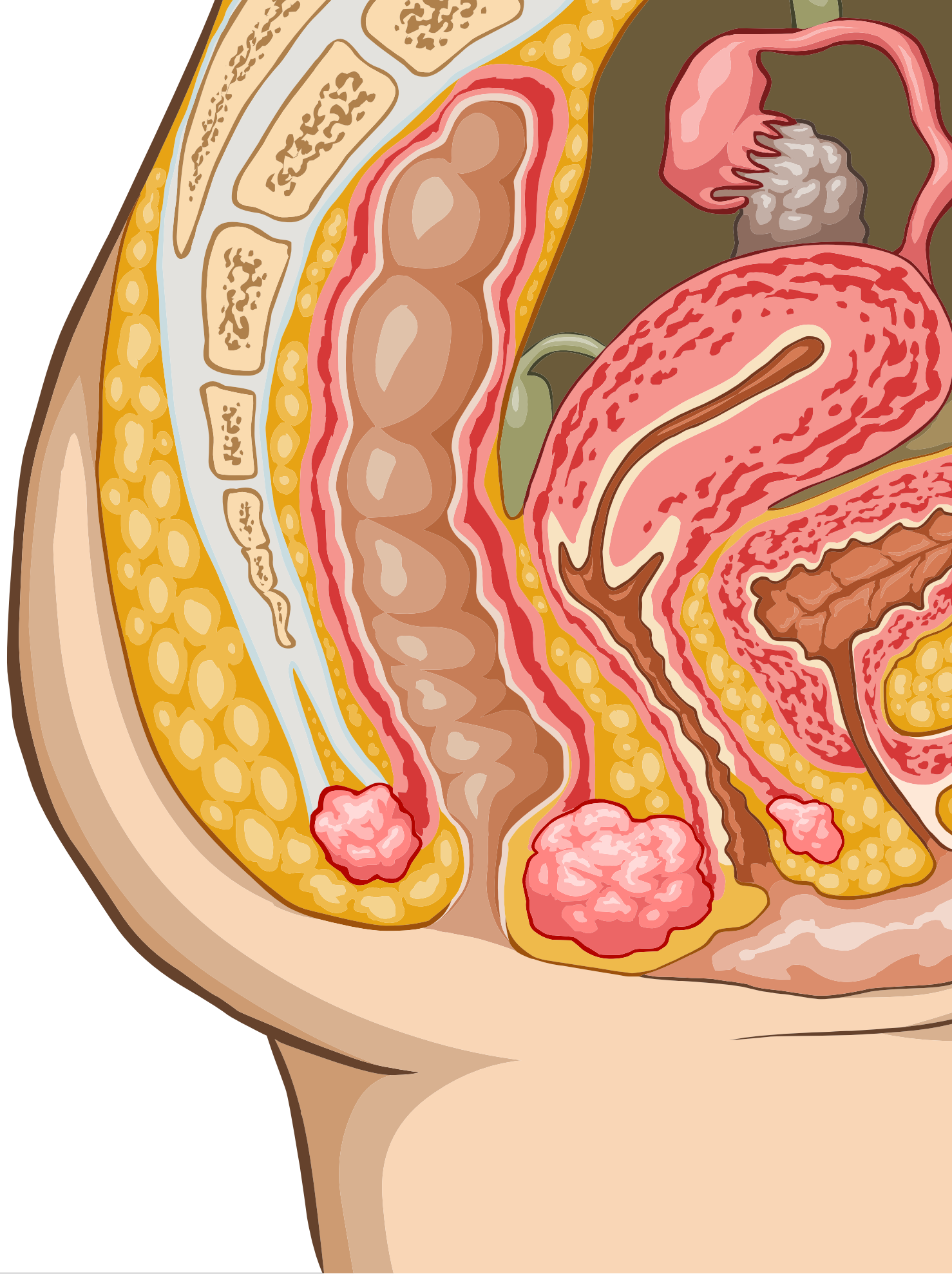
חלבון הליפטין המיוצר בתאי stellate פעילים משפיע גם על המטבוליזם של שומנים וגם על החלמת צלקת. בחיות עם פגם ביצירת ליפטין הייתה תגובה פחותה של נזק כבדי ופיברוזיס. על כן, התערבות בפעולת הליפטין בתאי stellate יכולה להביא גישות טיפוליות חדשות. ניתן לעכב הפעלת תאי stellate על-ידי עיכוב פעילותו של HDACs (histone deacetylases) המהווים אנזים בלעדי לשני כרומטין במהלך transcription. מעכבים מאוד ייחודיים של HDAC מציעים יכולת לביטול הפעלת תאי stellate בלבד עם בטיחות נסבלת ויעילות טובה. תרופות בעשבים ומוצרי טבע שנמצאים בשימוש רחב במזרח הרחוק נבדקות לאחרונה יותר ויותר בצורה מדעית ורצינית, עם מספר תוצאות מפתיעות. **ד) הפסקת תגובת תאי stellate רעילים:** (המתבטאת בחלוקה, בהתכווצות, ביצירת פירוויס ובתגובות דלקתיות): הרבה ציטוקינים גורמי חלוקת תא, כמו PDGF, FGF- β וה-TGF- β , פועלים דרך קולטנים שהם טירוזין קינזות, מעכבים של קולטנים אלה נמצאים כעת במחקרים קליניים ברקמות אחרות. היות שהמסלולים של אותות תוך תאיים של קולטנים אלה נחקרו רבות והם מובנים היטב, מתפתחים כעת מעכבים ספציפיים גם in-vivo וגם בתרבות תאי stellate, כולל α -linoleic acid ומעכב lipoxigenase וכולל המסלולים של PRAR- γ . לאחרונה פותח חלקיק קטן של tyrosine kinase antagonist, שנמצא כגל, ובטוח באדם בהתווית סרטן דם וגידולים מיונכמיים. לתרופות אלה פוטנציאל לשימוש בהתווית אחרות, כמו פירוויס כבדי. היום נמצאים בפיתוח מחקרי עוד חלקיקים עם משקל מולקולרי קטן לעיכוב קולטני ציטוקינים או אותות תוך תאיים. לדוגמה, עיכוב ייחודי של הידבקויות מקומיות שהן Rho-mediated, אשר הוריד פירוויס כבדי בחיות. סותר TGF- β נחקרים בצורה נמרצת, כי פעולה כזו כרוכה בהשפעה כפולה לעיכוב יצירת matrix וגם האצת פירוק. עבודות בחיות ובתרבות, אשר שיתקן פעילות TGF- β (הן על-ידי תוספת של קולטנים מסיסים או נוגדים חד שבטיים או על-ידי מעכבי פרוטאזות) הוכיחו עיקרון זה. זה כולל M6P (soluble mannose-6 phosphate), המתחרה עם קולטני M6P על פני שטח התא, אשר קושר TGF- β על פני שטח תאי stellate במהלך הפעלה מהמצב הרדום. היות ואנדולין-1 מהווה וסת חשוב בהתכווצות ובויסות זרימת דם, המתווכים על-ידי תאי stellate, סותרים לאותו אנדולין-1 נבדקו גם כתכשירים אנטי פיברוטיים וגם להורדת לחץ פורטלי. אפשרות נוספת לעיכוב אנדולין-1 היא העברת nitric

oxide לכבד ניזוק, אשר הביאה להשפעה דומה. תכשיר halofuginone הוא תרכיב anti coccidial בעל פעילות אנטי פיברוטית על-ידי עיכוב התבטאות קולגן, וכבר שימש במספר מודלים של פירוויס רקמתי, כולל כבד. **ה) גירוי אפופטוסיס של תאי stellate:** לאחרונה השתמשו ב-gliotoxin בחיות, אשר גורם להשראת אפופטוסיס ייחודית בתאי stellate בתנאי תרבות ו-in-vivo. טיפול זה הוריד את הפירוויס הכבדי בחיות. אפשר להשרות אפופטוסיס גם על-ידי שיבוש של integrin-mediated adhesion. תאי stellate מכילים מספר משפחות של מתווכי אפופטוסיס, כולל Fas/FasL, קולטני TNF ו-Bcl/Bax. על כן קיימות עם תחנות מטה לפיתוח מעכבי פיברוזיס בעתיד.

תחזית לעתיד

צפויה התקדמות מתמשכת בחקר ויסות מולקולרי של פירוויס ובטיפול בו. התפתחויות מהירות בתרפיה גנטית, שאנו עדים להן, יכולות לתרום לאבחנה ולטיפול בפירוויס כבדי, על-ידי הכוונה רקמתית ייחודית של מעכבי ציטוקינים בעלי מולקולות קטנות. פותחו שיטות במודל חיה לקליעת תאי stellate באופן ייחודי. הדבר יכול לצמצם את טווח רעילותם של תכשירים אנטי פיברוטיים, וכמובן יכול לשמש ככלי אבחנתי. ישנן ציפיות מחידושים בויסות גדילה ואפופטוסיס והשפעתם על התנהגות תאי stellate בנוק כבדי. מיפוי הגנום האנושי והשימוש בשיטות microarrays יכולים לספק פולימורפיזם גנטי אשר מנבא את קצב הפירוויס באופן פרוספקטיבי, כמו כן יכולות להביא שיטות ביטוי של מספר גנים המסייעים לריפוי המחלה. בנוסף, קיים עניין עצום בתכשירים צמחיים וטבעוניים עם השפעה אנטי-פיברוטית, במיוחד במזרח הרחוק. כבר מתקיימים גם מחקרים קליניים רבים ומבוקרים עם תכשירים רבים, כך שטיפולים עתידיים יכולים לצמוח גם ממאמצים אלה.

ד"ר ריפעת ספדי, יחידות הכבד וגסטרואנטרולוגיה, האגף לרפואה פנימית, מרכז רפואי הדסה, עין כרם, ירושלים



כאב תפקודי

כרוני של החלחולת ופי הטבעת

סיווג הכאב הכרוני של החלחולת ושל פי הטבעת סובל מחגבלות הגורמות לתסכול אצל המטופל והרופא. מחקרים רבים בנושא גילו כי הטיפול צריך לכלול פיזיותרפיה, ריפוי התנהגותי קוגניטיבי ומתן תרופות נוגדות כאב סימפטומטיות ונוגדות כאב נוירופתי

ד"ר מוק באר-גבל

כאב. ייתכן והרופאים אינם מתמצאים די הצורך בפתולוגיה זו, ומשום כך הם נוטים להורות על בירור מקיף. בסופו של בירור זה המצב עדיין עשוי לא להיות ברור מספיק על מנת לאפשר החלטה על טיפול מסוים. כתוצאה מכך עלול המטופל להרגיש מנותק או אף נדחה על ידי הרופא, הרואה לפעמים בכאב ביטוי פסיכוסומטי. העלות הישירה לקהילה הנה גבוהה, והמטופלים הסובלים מכאב זה מפסידים בממוצע 17 ימי עבודה או לימודים בשנה³.

בהגדרה של כאב חלחולת ופי הטבעת כלול קיום של קשר בין כאב אנאלי, שהוא כאב סומטי חריף עם כאב קרבי עמום. דבר זה עלול להקשות על ההבנה וייתכן שגם איננו נכון, מפני שכל סוג של כאב נתפס בצורה שונה ושייך למערכת עצבוב נפרדת ובנוסף, בעל ייצוג שונה בקליפת המוח. מגבלה אחרת של סיווג זה טמונה בהגדרות הבלתי ברורות של כאב האגן הכרוני. קיימת חפיפה ניכרת בין ההגדרה של כאב חלחולת כרוני המקובלת אצל הגסטרואנטרולוג לבין ההגדרה האורולוגית של דלקת ערמונית כרונית או תסמונת הכאב האגני הכרוני מסוג III B, שבו מתבטא הכאב

ל כאב החלחולת ופי הטבעת יכולות להיות סיבות פתולוגיות רבות. סיבות אלה מתחלקות בהתאם לאתילוגיה שלהן לראשוניות ושניוניות. התנאי לאבחנה של כאב תפקודי של החלחולת ופי הטבעת הוא שלילת סיבות כגון דלקת, איסכמיה, סיבות מכניות, שאתות, סיבות אורתופדיות, נוירולוגיות או כאב בתור-ניתוחי¹.

סיווג רומא III של מחלות תפקודיות, מחלק את כאב החלחולת ופי הטבעת לפרוקטלגיה כרונית ופרוקטלגיה חולפת, בהתאם למשך האירועים הכואבים במהלך שלושת החודשים האחרונים².

סיווג הכאב

סיווג הכאב הכרוני של החלחולת ושל פי הטבעת מציג מספר חסרונות בהיותו מבוסס על תיאור קליני. בהעדר תקן הזהב, מתבססת האבחנה על בדיקה קלינית ולעתים קרובות יש צורך בבדיקות רבות, אותן מזמין הרופא על מנת לשלול ממצאים "אורגניים". מצב זה מתסכל לעתים בעבור המטופל, הרופא והקהילה בכלל. בדרך כלל המטופלים אינם מנדבים מידע, והם נמנעים מלדבר על סוג זה של

באזור החייץ, החלחולת והבטן⁴. לגניקולוג, כאב אגני כרוני פירושו כאב מתמשך או סירוגי הממוקם מתחת לטבור ונמשך לפחות 6 חודשים, שעשוי להיות קשור לזרע או לא⁵. הוא אינו חייב להיות ממוקם באזור מסוים.

אם כן, על פי המקובל בפרקטיקה הרפואית למעשה, החולה ייוועץ במומחה בהתאם להבנתו בדבר המצב, והבירור שיהיה עליו לעבור יהיה שונה בהתאם לממוחיותו של אותו רופא.

מבחינה פתופיזיולוגית, הכאב הכרוני שונה מכאב חריף מתמשך, מאחר והאחרון הוא לעתים קרובות תסמין של נזק לרקמה, ואילו במצב הראשון הכאב עצמו הוא המחלה. במקרים אלה סובל החולה מכאבים של תפקוד לקוי המערב מנגנונים בחוט השדרה ובקליפת המוח ההופכים את תהליך הכאב לממושך⁶. מכאן הקושי לשייך כאב אגני לגורם ספציפי.

הנייר-אנטומיה של הכאב האגני

הכרת הנייר-אנטומיה והנייר-פיזיולוגיה של עצבוב האגן הנה תנאי הכרחי להבנת כאב האגן הכרוני. לחלחולת ולפי הטבעת עצבוב שונה. החלחולת וסוגר פי הטבעת הפנימי מעוצבבים על ידי המערכת האוטונומית מהמקלעת ההיפוגסטריה התחתונה. סוגר פי הטבעת החיצוני והשריר מרים פי הטבעת, מבקרים על ידי מערכת העצבים הסומטית (עצב החיק)⁷.

החלק התחתון של המעיים מעוצבב על ידי סיבים פארא-סימפטיים מביאים של עצבי האגן, המוליכים לכיוון המרכז לחוט השדרה הסקראלי וגם על ידי סיבים מביאים בעצבים הספלאנכניים המותניים המוליכים לחוט השדרה באזור המותני העליון והחזי התחתון⁸. עצבוב כפול זה תורם לאפיוני השונה של כאב קרבי ולהיפראלגיה. בנוסף לעצבוב של אברים על ידי סיבים סנטוריים שונים, גם ההקנה המרכזית של העצבים שונה. הסינפסות שלהם נמצאות ב-5 עד 10 סגמנטים שונים⁹. שני המנגנונים הללו תורמים לקושי לאתר במדויק את מקור הכאב הקרבי.

בחלוף הזמן, כאשר הייבוא אל קולטני האזעקה נמשך, מתרחשים שינויים נייורוגניים בקרן האחורית הגורמים להתאמה כלפי מעלה בחוט השדרה ולשפועל מנגנונים סגוליים אחדים. מתרחש גם איבוד החסימה של המסלולים היוורדים בקרן האחורית הגורם להפחתת סף הגירוי של העצבים קולטי אותות האזעקה ולתופעה של אלודיניה.

התיאום כלפי מעלה במישור הקרן האחורית גורם להתכנסות קרבית-סומטית¹⁰. הכאב נתפס עתה

כאילו הוא בא ממקור סומטי המקרין לאותם השורשים האחוריים שאלהם מובאים גם הסיבים הקרביים המעצבבים את האברים הפגועים. סיבים מביאים אל הקרן האחורית מתפרקים בכיוון ההפוך וגורמים למצב של דלקת עצבית בחיק¹¹. תוצאה אחרת של התיאום כלפי מעלה היא יצירת סוג של דיאלוג צולב בין אברי האגן, אשר להם עצבוב משותף. אבר מודלק אחד יכול לגרום לתהליכי דלקת באברים שכנים על ידי הפעלת מנגנון של החזר שדרתי¹².

בנוסף, קיימים כמה וכמה חוזרים קרביים-שריריים אבנורמליים. בעת ההתרחבות של אבר חלול, כמו החלחולת או הסינפסה, מתכווצים שרירי הבטן, הגו והגפיים. אחרי זמן מסוים, שרירי האגן נמצאים בטונס מוגבר וכמצב של התכווצות. אלומוות השרירים מתקצרות, מתחילות לכאוב כאשר מופיעות רצועות מתח ונקודות גירוי המציגות מצב של כאב שריר וחיתולית וכן מתדרדר גם התפקוד השרירי. תסמונת הכאב של השריר והחיתולית דווחה בקרב 85% מחולי דלקת שלפוחית השתן ומטופלים עם כאב אגני כרוני¹³. בצורה הפוכה, התכווצות או טונס מוגבר של רצפת האגן יכולים לגרום לדחיצות במתן שתן, לעצירות ולכאבים ביחסי מין¹⁴.

כמו כן, מתח מוגבר של שרירי רצפת האגן יכול אף הוא לגרום לדלקת עצבית של שלפוחית השתן באמצעות החוזרים אנטידרומיים ולגרום בכך לתסמינים הקשורים בשלפוחית השתן¹⁵. מכאן ניתן להבין, כי תסמונת השריר המרים של פי הטבעת הנה אחת הסיבות של פרוקטלגיה המוגדרת בסיווג רומא III. עם זאת, יחד עם השריר המרים של פי הטבעת, כל השרירים האחרים, אשר העצבוב שלהם מתכנס יחד עם הסיבים המביאים באותו גובה של חוט השדרה, יכולים להדגים את אותו מתח של שרירים וחיתולית. כאן טמון ההסבר של סוג הכאב הבלתי סגולי של החלחולת ופי הטבעת בסיווג רומא III.

תסמונת השריר מרים פי הטבעת

תסמונת השריר המרים של פי הטבעת הנה סוג של פרוקטלגיה הקשור ברגישות בשעת המתחה לאחור של השריר החיקי-חלחולתי. האבחנה מחייבת, שהכאב יהיה כרוני או חוזר ונשנה, אירועי הכאב ימשכו למעלה מ-20 דקות וכן שלילת כל הסיבות האחרות של כאב החלחולת ופי הטבעת. אם המתחה לאחור של השריר החיקי-חלחולתי אינה גורמת כאב, סימן שהכאב התפקודי של החלחולת ופי הטבעת אינו מוגדר. תסמונת השריר המרים של פי הטבעת נקראה בעבר גם עווית

השריר המרים או תסמונת חיקית-חלחולתית. התיאור הראשון היה על ידי ג'י. י. סימפסון בשנת 1859. הקשר לעווית שרירית נמצא על ידי Thiele¹⁶. הכאב הוא עמום, ההרגשה היא כאילו כדור תקוע בחלחולת, והוא מתגבר בישיבה ארוכה.

ההיאצעות של תסמינים כאלה היא כ-6.6% מכלל האוכלוסייה, כשהכאב שכיח יותר אצל נשים בקבוצת גיל ממוצעת. ההיאצעות פוחתת אחרי גיל 44, והאתיולוגיה אינה ידועה. ייתכן והסיבה נעוצה בדלקת הקשת הגדולה של השריר המרים או פי הטבעת או בתסמונת של כאב שריר וחיתולית, מאחר וקיימים אצל אנשים הסובלים מכאב זה רצועות מתח ונקודות גירוי.

ההתחלה יכולה לנבוע מחבלה ישירה, מניתוח באזור או להיות קשורה למצבי דחק הגורמים התכווצות שרירים כרונית. הפרעות התפקוד של השרירים והשלד המשניות להתכווצות הנרחבת יכולות להיות הגורם הראשי לכאב אגני כרוני¹⁷. ואולם, כאבי שריר אלה יכולים להיות קשורים גם להפרעות תפקוד של אברי האגן. הוכח קשר בין תסמונת השריר המרים של פי הטבעת לבין דלקת בין-רקמתית של שלפוחית השתן¹⁸.

תסמונת המעי הרגז (IBS) קשורה בכאב אגני כרוני ובכאב של שרירים וחיתולית. גם כאן יכול המנגנון להיות התכנסות של עצבים שונים משרירים ואברים בקרן האחורית של חוט השדרה באותו גובה.

התפקוד של מדידת לחץ תוך חלחולתי בתהליך הבירור של חולים מסוג זה אינו ברור. פורסמו על כך תוצאות סותרות. במחקרים אחדים דווח על עלייה של לחץ בפי הטבעת¹⁹. אלקטרומיוגראפיה לדנית הראתה טונס בסיסי מוגבר, אי יציבות שרירית וירידה ביכולת החזקת מתח²⁰.

כאב תפקודי של החלחולת ושל פי הטבעת יכול להיות קשור בכאב מושלך, כמו בהפרעות התפקוד של המפרק העצי-כסלי, בתסמונת השריר דמוי האגס, בעליית טונס השריר החיקי-עוקצי או במקרים של כאב עצם העוקץ או כאב של הערמונית.

הצעות רבות הוצעו לשם הקלה על תסמונת השריר מרים פי הטבעת. ואולם, במקרים רבים המחקרים הם קטנים או בלתי מבקרים.

60 חולים טופלו על ידי גירוי חשמלי גלווני, משוב ביולוגי או הזרקה קאורלית של סטוראידים. מעל ל-50% מהמטופלים לא הגיבו לאף אחת מהחלופות הטיפוליות²¹.

Kang וחב' בדקו הזרקה דרך פי הטבעת של טריאמצטילון ולידוקאין בתסמונת השריר המרים את פי הטבעת ומצאו כי השיטה הנה פשוטה ויעילה. לאחר 3 חודשים היה שיעור התגובה ללא

הרצע כטיפול במצב זה. מחקר הצלבה כפול סמיות ומבוך איננו יחיד שנערך בנושא, השווה סולבטמול בשאיפה ב-18 חולים עם כאב חלחולת חולף, ובו הוכח, כי טיפול זה קיצר באופן משמעותי את משך הכאב.³² תרופות נגד עוויתות³³ וניטרוליגליצין^{35,34} גרמו להפחתת הכאב בזמן ההתקף החריף. בחולים עם כאב חלחולת חולף תורשתי נמצא, כי ניפריפין הוריד את הלחץ באזור סוגר פי הטבעת הפנימי ובכך הפחית בצורה יעילה את הכאב.³⁶

סיכום

כאב כרוני של החלחולת ושל פי הטבעת אינו מוכן די הצורך. סוג הכאב של ליקוי תפקודי עם תיאום כלפי מעלה בחוט השדרה ובמערכת העצבים המרכזית צריך להיות מוכר ומטופל בגישה רב-מקצועית. הטיפול צריך לכלול פיזיותרפיה, אפנון עצבי, ריפוי התנהגותי קוגניטיבי ומתן תרופות נוגדות כאב סימפטומטיות ונוגדות כאב נירופתי.

ד"ר מרק באר-גבל, מנהל היחידה לנירופ-גסטרואנטרולוגיה ורצפת האגן, המחלקה לגסטרואנטרולוגיה, מרכז רפואי שיבא, רמת גן

כאב חלחולת חולף

בשנת 1935 טבע Theisen את המונח כאב חלחולת חולף (proctalgia fugax).²⁸ מצב זה מתאפיין בהתקפי כאב עז לפרקי זמן קצרים, בדרך כלל בני פחות ממספר דקות. ב-51% מהמקרים התקף כזה מתרחש לא יותר מ-5 פעמים בשנה. ההיארעות במהלך כל החיים נעה בין 8% ל-18%, ונשים וגברים בגילאי 30-50 סובלים מכך בשכיחות דומה. אין קשר ברור בין תסמונת המעי הרגיו (IBS) לבין כאב חלחולת חולף. Thompson דיווח, כי מצב זה שכיח אצל מי שסובל מתסמינים בטניים, אך אינו קשור בתסמונת המעי הרגיו.²⁹ לפי Harvey, כאב החלחולת החולף הוא סוג של הופעה חריגה של תסמונת המעי הרגיו לפחות בחלק מהחולים. דווחה גם עליית לחץ מוגבר של סוגר פי הטבעת הפנימי. תאורה מיופאתיה ייחודית של סוגר פי הטבעת הפנימי המורשת בצורה אוטונומלית דומיננטית, אשר גרמה כאב כפי הטבעת ועצירות בבני שתי משפחות,³¹ אך אין להניח כי זו הסיבה לרוב המקרים של כאב חלחולת חולף. דיווחים בודדים הציעו, כי אכילה או אמבט חם יכולים להקל על הכאב. שפע של תרופות שונות

כל כאב 26.8%.²² בין המחקרים עם הזרקה דרך הלדן לתוך אזורי גירוי יש למנות ניסיונות להקלת כאב שמקורו בשריר המרים את פי הטבעת על ידי רעלן בוטולינום A.²³

מחקר שנערך על ידי Jarvis, הראה שיפור ניכר לפי VAS ב-12 נשים תוך שימוש ברעלן בוטולינום A בשלושה מיהולים שונים.²⁴ Park השווה גירוי חשמלי גלויני להזרקה מקומית של טריאמצינולון עם לידוקאין ב-51 מטופלים שסבלו מתסמונת שריר המרים את פי הטבעת. עד 6 חודשים לאחר הטיפול היו התוצאות בקבוצת ההזרקה יותר טובות.²⁵ יתרון לטווח הארוך לאחר הטיפול החשמלי הגלויני נצפה רק ב-43% של עוקבה בת 52 מטופלים לאחר תקופה ממוצעת של 28 חודשים.²⁶ טיפולים אחרים המבוססים על שיקום רצפת האגן בעזרת משוב ביולוגי הניבו תוצאות חיוביות ב-34.7% עד 91.7%.²⁷ מחקר שפורסם על ידי Weiss השתמש בטיפול ידני בנקודות גירוי שריריות או בחיתולית ב-10 מטופלים עם דלקת שלפוחית השתן בין-רקמתית, ודווחו בו תוצאות חיוביות.¹⁴

.....(רשימת מקורות).....

- Whitehead WE, Wald A, Diamant NE, Enck P, Pemberton JH, Rao SSC. Functional disorders of the anus and rectum. Gut; 1999; 45[Suppl 2]:II55-II59.
- Bharucha AE, Wald A, Enck P et al. Functional anorectal disorders. Gastroenterology; 2006; 130: 1510-1518.
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi E et al. US householdersurvey of functional gastrointestinal disorder: prevalence, sociodemography and health impact. Dig Dis Sci; 1993; 38:1569-1580
- Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol; 1999;162: 369-75
- Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: Promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv; 1993;48: 357-87.
- Wesselman U. Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain. World J of Urol; 2001; 19:180-185
- Ness TJ, Gebhart GF. Characterization of neurons responsive to noxious colorectal distension in the T13-L2 spinal cord of the rat. J. Neurophysiol; 1988; 60:1419-1438.
- Gebhart GF. Visceral pain—peripheral sensitisation. Gut; 2000; (Suppl IV)47:iv54-iv55.
- Cervero F, Connell LA. Distribution of somatic and visceral primary afferent fibers within the thoracic spinalcord of the cat. J Comp Neurol; 1981;201:415-440.
- Bielefeldt, K, Lamb K, Gebhart F. Convergence of sensory pathways in the development of somatic and visceral hypersensitivity. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol; 2006. 291: G658-G665.
- Pinter E, Szolcsanyi J. Plasma extravasation in the skin and pelvic organs evoked by antidromic stimulation of the lumbosacral dorsal roots of the rat. Neuroscience 1995; 68,(2). 603-614.
- Giamberardino MA, Berkley KJ, Affietati G, et al. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. Pain; 2002; 95:247257.
- Schmidt RA, Vapnek JM. Pelvic floor behavior and interstitial cystitis. Semin Urol. 1991 May ;9(2):154-9.
- Butrick CW. Discordant urination and defecation as symptoms of pelvic floor dysfunction. In: Howard F, Perry CP, Carter JE, El-Minawi AM, eds. Pelvic Pain: Diagnosis and Management. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000:279-99.
- Weiss JM. Pelvic floor myofascial trigger points: Manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome. J Urol 2001; 166:2226-31.
- Thiele GH. Tonic spasm of the levator ani, coccygeus and piriformis muscles: its relationship to coccygodynia and pain in the region of the hip and down the leg. Trans Am Proctol Soc; 1936; 37:145.
- Backer P. Contemporary management of chronic pelvic pain. 1993; 20 ;4: 719-742.
- Berger RE. Chronic prostatitis / chronic pelvic floor syndrome. BMC Urology; 2007; 7: 17: 1-7.
- Grimaud JC, Bouvier M, Naudy B et al. Manometric and radiologic investigations and biofeedback treatment of chronic idiopathic anal pain. Dis Colon Rectum; 1991; 34:690-695.
- Hetrick DC, Glazer H, Liu YW, Turner JA, Frest M, Berger RE. Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. NeuroUrol Urodyn. 2006;25(1):46-9.
- Ger CG, Wexner SD, Jorge JM et al. Evaluation and treatment of chronic intractable rectal pain – a frustrating endeavor. Dis Colon Rectum; 1993; 36: 139-145.
- Kang YS, Jeong SY, Cho HJ, Kim DS, Lee DH, Kim TS. Transanally injected triamcinolone acetonide in levator syndrome. Dis Colon Rectum. 2000 Sep;43(9):1288-91.
- Thomson AJ, Jarvis SK, Lenart M, Abbott JA, Vancailie TG. The use of botulinum toxin type A (BOTOX) as treatment for intractable chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. BJOG. 2005 Feb;112(2):247-9.
- Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancailie TG. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004 Feb;44(1):46-50.
- Park DH. Comparison study between electrogalvanic stimulation and local injection therapy in levator ani syndrome. Int j Colorectal Dis; 2005; 20:272-276.
- Hull TL, Milsom JW, Church J et al. Electrogalvanic stimulation for levator ani syndrome: How effective is it in the long term? Dis Colon Rectum; 1993; 36:731-733.
- Gilliand R. Biofeedback for intractable rectal pain: outcome and predictor of success. Dis Colon Rectum; 1997; 40:190-196
- Thaysen, T.E.H., Proctalgia fugax. Lancet 1935 ; 2 243-246.
- Thompson WG. Proctalgia fugax in patients with the irritable bowel, peptic ulcer, or inflammatory bowel disease. Gastroenterology; 1984; 79:450-452.
- Harvey, R.F. Colonic motility in proctalgia fugax. Lancet 2; 1979; 713- 714.
- Kamm MA, Hoyle CHV, Burleigh DE, et al. Hereditary internal anal sphincter myopathy causing proctalgia fugax and constipation. Gastroenterology; 1991; 100:809-810.
- Eckardt VF, Dold O, Kanzler G et al. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. Am J Gastroenterol; 1996; 91: 686-689.
- Schuster M.M., Constipation and ano-rectal disorders. Clin. Gastroentero ; 1977; 6: 643-658.
- Karras, J.D. and Angelo, G., Proctalgia fugax, Am. J. Surg 1951; 82: 616-625.
- Clayton, M.R., Therapy for proctodynia. Med. J. Austr; 1985; 143:532.
- Celik, A.F., Katsinelos, P., Read, N.W., Khan, M.I. and Donnelly, T.C., Hereditary proctalgia fugax and constipation: report of a second family. Gut; 1995; 36: 581-584.



טיפול תרופתי בסרטן המעי הגס

סקירה מעודכנת על התכשירים הניתנים לחולים גורתיים ולחולים עם מחלה מוקדמת

פרופ' ברוך קליין

מדי שנה מתגלים בישראל למעלה מ-3000 חולים בסרטן המעי הגס. בשלב מוקדם של המחלה, כאשר אין גרורות מרוחקות, החולה עובר ניתוח לסרית הגידול, ולאחריו באם יש צורך, טיפול כימותרפי משלים. אצל חלק מהחולים, למרות הניתוח והטיפול הכימותרפי, יופיעו גרורות מרוחקות, בעיקר בכבד ובקשריות בבטן. בנוסף, ל-25% מהחולים יש גרורות בזמן גילוי המחלה. הטיפול התרופתי ניתן בשני מצבים לחולים עם מחלה גורתית, ולחולים עם מחלה מוקדמת. סקירה זו תסכם את ההתקדמות בטיפול הכימי והביולוגי בחולים גורתיים ובחולים עם מחלה מוקדמת.

טיפול כימותרפי במחלה גורתית

באופן מסורתי, טיפול כימותרפי ניתן במחלה קשה ומתקדמת וכאשר הטיפול מוכח כיעיל, הוא ניתן גם במחלה מוקדמת ובעתיד אולי יינתן אפילו כנימעה לאוכלוסייה בסיכון גבוה להתפתחות

המחלה. ללא טיפול כימי, חולה עם גרורות בכבד היה חי בממוצע כשישה חודשים.

מעל 40 שנה הטיפול הכימותרפי היחיד בשאת המעי הגס הגורתי היה 5-Fluorouracil. טיפול זה ניתן יחד עם הריטמין לויקובורין המשפיע על ה-5-Fluorouracil וגורם לו להיות פעיל יותר. טיפול זה ניתן בדרכים שונות החל מהזרקת מהירה לווריד, ועד להזלפה ממושכת של 48 שעות. טיפול זה האריך את חיי החולים ב-10-11 חודשים.

במשך 30 שנה נבדקו 72 תכשירים כימותרפיים חדשים ואף לא אחד מהם נתן תוצאות שהיו טובות מה-5-Fluorouracil. יש לציין שגם היום עמוד השרדה של הטיפולים המודרניים מבוסס על 5-Fluorouracil ולויקובורין.

בשנת 2000 נכנסה תרופה כימית חדשה - Irinotecan שבשילוב עם 5-Fluorouracil leucovorin האריכה את חיי החולים ב-2.2 חודשים בממוצע בעבודה אמריקאית¹, וב-3.3 חודשים, בעבודה אירופאית². בעקבות עבודות אלה אושרה התרופה ב-FDA.

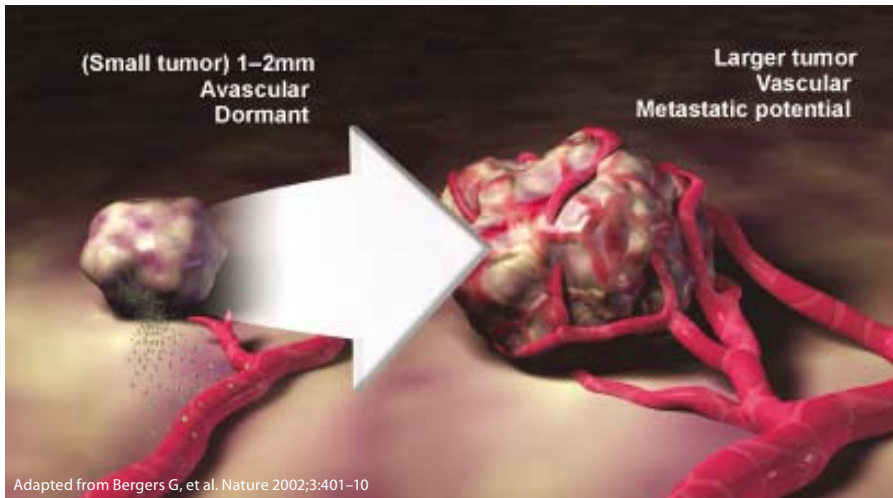
תרופה כימית אחרת, ה-Oxaliplatin שנכנסה לשימוש ב-2002, הראתה גם היא יתרון בהשרדות של כשלושה חודשים כאשר ניתנה יחד עם ה-5-Fluorouracil leucovorin. עבודה אחרת, שהשוותה את ה-Oxaliplatin+leucovorin ל-Irinotecan+leucovorin, הראתה יתרון הישרדותי משמעותי לשילוב עם האוקסליפלטיין.

אם כן, יש שתי תרופות פעילות במחלה גורתית האירינוטקן והאוקסליפלטיין. אין כל חשיבות עם איזו תרופה מתחילים, בין אם באירינוטקן ובהתקדמות המחלה עוברים לאוקסליפלטיין או להיפך. בשני המקרים ההישרדות עלתה לכ-20 חודש. העיקר שמשתמשים בשתי התרופות.

טיפולים ביולוגיים

מנגנון הפעולה של הטיפולים הכימותרפיים מתבסס על העובדה שהם משבשים את תהליך יצירת ה-DNA וכך גורמים להרס תאים. הוא אינו

תמונה מס' 1: The angiogenic switch in tumor development



Adapted from Bergers G, et al. Nature 2002;340:1-10
Angiogenic switch
Results in over-expression of pro-angiogenic signals, such as VEGF

יתרה מזאת, חולים אשר הגיבו לטיפול והגוררות בכבד קטנו, מועמדים לניתוח כריתת הגרורה או הגוררות, מה שיכול להביא מקרים מסוימים לריפוי המחלה.

מחלה מוקדמת

לאור ההצלחה במחלה גרורתית, נערך ניסיון לתת טיפול כימי במחלה מוקדמת בעקבות הניתוח, כשההיגיון הוא להרוג את המיקרוגרורות.

בעבודה שבדקה מתן 5-Fluorouracil + leucovorin לעומת Oxaliplatin Fluorouracil + leucovorin -DFS, הזמן שחלף ללא הישנות המחלה, במתן השילוב עם אוקסליפלטיין הברל שהיה משמעותי מבחינה סטטיסטית.

עבודה אמריקאית הראתה את אותן תוצאות ולכן הטיפול הסטנדרטי כיום בחולה עם מחלה מוקדמת בשלב III (מחלה עם בלוטות) הוא מתן Oxaliplatin Fluorouracil + leucovorin. תוצאות דומות התקבלו בחולים בשלב II הנמצאים בסיכון גבוה. הטיפול נמצא בסל התרופות לחולים עם שלב III. לאור התוצאות המבטיחות עם אבסטין במחלה גרורתית, נערכו מחקרים של כימותרפיה בשילוב עם אבסטין גם במחלה מוקדמת ואנו מחכים לתוצאות.

לסיכום, בחולים עם מחלה גרורתית, ההישרדות החצינית עברה את ה-25 חודשים ובחולים עם גרורות בכבד בלבד שאפשר לנתחם, מדובר אפילו על ריפוי.

במחלה מוקדמת, תוספת של אוקסליפלטיין האריכה את הזמן עד להופעת גרורות באופן משמעותי.

פרופ' ברוך קליין, מנהל המכון האונקולוגי בית חולים מאיר כפר סבא

המשפיעים על גדילה תאית, התמיינות והישרדות. הנוגדן נקשר לקולטן ה-EGFR, וכך מונע את המשך העברת הסיגנלים המועברים לגרעין.

בעבודה שלב II נבדק באופן אקראי מתן Erbitux (Cetuximab) לעומת Erbitux+Irinotecan בחולים שנכשלו על הטיפול המקובל שכלל אירינטקן. שיעור התגובה לחולים שקיבלו Erbitux+Irinotecan היה 22.9%, לעומת 10.8% בחולים שקיבלו אירינטקן בלבד. הזמן עד לכישלון הטיפול (TTF) היה 4.0 חודשים על השילוב לעומת 1.6 חודשים בחולים שקיבלו אירינטקן בלבד. לא היה הבדל משמעותי בהישרדות.

בעבודה אחרת בחולים שמיצו את כל הטיפולים הכימיים האפשריים, נבדק מתן הארביטוקס לעומת טיפול תומך בלבד. בעבודה זו היה יתרון הישרדותי בחולים שקיבלו טיפול עם ארביטוקס, יתרון שהיה משמעותי. הארביטוקס הינה התרופה היחידה המאריכה חיים בחולי מעי גס גרורתי שנכשלו על הטיפולים הכימיים.

התוספת של תרופות ביולוגיות הינה משמעותית ביותר מבחינת הטיפול בחולי קולון גרורתיים. כפי שיש היגיון לשלב מספר תרופות כימיות בטיפול בחולה, ישנו היגיון לשלב תרופות ביולוגיות הפועלות על אתרים שונים.

עבודה שבדקה שילוב של ארביטוקס ואבסטין לעומת ארביטוקס עם אבסטין ואירינטקן, הראתה יתרון הישרדותי בשילוב של שתי התרופות הביולוגיות.

כיום, בניגוד לשנים קודמות, יש בידינו מספר תכשירים כימותרפיים וביולוגיים המסוגלים להאריך את חיי החולים בצורה משמעותית. התנאי הוא שימוש מושכל, ושימוש בכל התכשירים העומדים לרשותנו.

מבחין בין תא סרטני לתא שאיננו סרטני. הוא פוגע והורס כל תא שמתחלק מהר, ולא פוגע בתא שמתחלק לאט.

לעומת זאת, הטיפולים הביולוגיים החדישים מבוססים על הרעיון של "סיכול ממוקד" כאשר הם פוגעים במסלול ייחודי הדרוש להתפתחות התא הסרטני.

Avastine

כדי שגידול יצמח הוא צריך כלי דם. ללא כלי דם הוא לא יכול לקבל חמצן וחומרים אחרים שהוא זקוק להם. ולכן, ללא יצירת כלי דם, גוש גידולי יכול לגדול לס"מ בודדים בלבד. אם לא ייווצרו כלי דם חדשים, יופיע נמק במרכז הגידול ולא תהיה צמיחה. תוך כדי התפתחות הגידול חלק קטן מהתאים עובר SWITCH והם מסוגלים לייצר כלי דם חדשים (תמונה מס' 1). גורם הצמיחה שיכול לייצר כלי דם הוא VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) שמתחבר לקולטנים שעל פני כלי הדם וכך נוצרים כלי דם חדשים המזינים את הגידול.

האבסטין הוא נוגדן הפועל כנגד ה-VEGF, וכך מונע את התפתחות כלי הדם הפתולוגיים ובו בזמן מאפשר את מעבר התרופות הכימיות לגידול.

בשנת 2004 פורסמה עבודה שלב III בה השוה בצורה אקראית 2 קבוצות של חולי סרטן מעי גרורתיים, האחת כללה 403 חולים שקיבלו את הטיפול הרגיל המקובל של 5-Fluorouracil + Irinotecan leucovorin והשנייה בת 412 חולים שקיבלו 5-Fluorouracil + leucovorin + Avastine.

ההישרדות ללא מחלה (PFS) הייתה 6.2 חודשים בחולים שקיבלו את הטיפול הרגיל לעומת 10.6 חודשים בחולים שקיבלו בנוסף את ה-Avastine. ההישרדות הייתה 15.6 חודשים מתחילת הטיפול בחולים שקיבלו טיפול רגיל לעומת 20.3 חודשים בחולים שקיבלו בנוסף גם Avastine. כל ההבדלים לטובת השילוב עם Avastine היו משמעותיים סטטיסטית.

התוצאות של המחקר עם האבסטין מהוות פריצת דרך משתי סיבות - האחת, מכיוון שזו הפעם הראשונה שבסרטן המעי הגס משיגים יתרון הישרדותי של 4.7 חודשים בממוצע, והשנייה מכיוון שזו הפעם הראשונה שטיפול ביולוגי נוגד אנגיוגנזיס מודגם בנידול כלשהו.

האבסטין יעיל גם בטיפול בקו שני לאחר כישלון עם אוקסליפלטיין או אירינטקן. אולם היתרון בהישרדות הינו חודשיים.

Cetuximab

תרופה זו גם היא נוגדן מונוקלונלי הנקשר ל-EGFR (epidermal growth factor receptor). תפקידו של ה-EGFR להעביר סיגנלים חיצוניים לתוך הגרעין

טיפול בחדשים במחלות מעי דלקתיות

רמיקייד (Infliximab), הומירה (Adalimumab),
Certolizumab pegol ואפילו ביצי תולעים, הן רק חלק
מהתרופות החדשות המהוות פריצת דרך משמעותית
בנושא הטיפול במחלות מעי דלקתיות ופועלות לשיפור
איכות חייהם של המטופלים

ד"ר תמנע נפתלי

הטיפול במחלות מעי דלקתיות הינו תחום בו מתחוללת מהפכה של ממש. בעוד שבעבר עמדו לרשותנו תרופות ספורות בלבד, הרי עם העמקת ההבנה של מנגנוני הדלקת, הולכות ומתרחבות האפשרויות עם כניסתן לשימוש של תרופות אחדות חדשות ועוד רבות הנמצאות בשלבי מחקר ופיתוח.

נוגדי TNF

רמיקייד (Infliximab) – עם העמקת ההבנה של מנגנוני הדלקת, התברר כי הציטוקין Tumor necrosis factor מהווה את אחד השלבים הקריטיים בהתפתחות דלקת במחלות מעי דלקתיות. הנוגד הראשון ל-TNF, רמיקייד, הוא נוגד מונוקלונלי, כימרי, המורכב בחלקו מנוגד ממקור עכבר ובחלקו ממקור אנושי. הניסיון הראשון למתן רמיקייד היה ב-10 חולים עמידים לכל טיפול אחר, והתרוצאה הדרמטית הייתה שיפור משמעותי ב-8 מהם¹. המחקרים הבאים הראו גם הם תוצאות טובות אם כי פחות דרמטיות. מתוך 108 חולים עם מחלת קרוהן בינונית עד קשה, שחלקם קיבלו רמיקייד וחלקם פלצבו, נכנסו 33% מקבוצת המטופלים לרמיסיה לעומת 4% בקבוצת הפלצבו². לא זו בלבד שהתרופה הביאה לשיפור קליני, היא

הביאה גם לשיפור אנדוסקופי והיסטולוגי, דבר שרק לעיתים רחוקות הושג בתרופות הישנות³. רמיקייד הוכח בהמשך כיעיל גם בילדים עם מחלת קרוהן וכן כתרופה יעילה לסגירת פיסטולות⁴. מתן רמיקייד הביא לשיפור ב-62% מן הפיסטולות ולסגירה מוחלטת שלהן ב-46% מן המטופלים, זאת לעומת 13% בקבוצת הפלצבו. התרופה ניתנת בעירוי תוך ורידי והפרוטוקול המקובל הן להשגת תגובה קלינית והן לסגירת פיסטולות הינו עירוי של 5 מג/קג בשבועות 0, 2 ו-6.

השלב הבא היה כמובן לבדוק את יעילות התרופה בשמירה על רמיסיה לאחר שזו הושגה. נבדקו 573 חולים אשר קיבלו טיפול ראשון לאינדוקציה של רמיסיה. החולים חולקו לאחר הטיפול הראשון לקבוצות שטופלו בשבועות 2 ו-6 ומכאן כל 8 שבועות לתקופה של 46 שבועות. הטיפול שקיבלו היה פלצבו או עירוי של רמיקייד, במינון של 5 או 10 מג/קג. נמצא כי בשבוע ה-30, מעל 40% מקבוצת הטיפול היו ברמיסיה לעומת 21% מקבוצת הפלצבו⁵. האם יש יתרון למתן ממושך של רמיקייד לעומת מתן אזוראיופרין לשם שמירה על רמיסיה? במחקר שבדק שאלה זו הושוו שתי קבוצות של חולים. האחת קיבלה רמיקייד בשבועות 0, 2, ו-6 ולאחר

מכן אזוראיופרין לשם שמירה על רמיסיה (קבוצת הטיפול המשולב) והקבוצה השנייה קיבלה סטרואידים, אם אלו לא הועילו אזוראיופרין ואם גם זה לא הועיל טופלו החולים ברמיקייד (קבוצת הטיפול הקונבנציונלי).

המחקר נמשך שנתיים, ובסופו נמצא כי בקבוצת הטיפול המשולב, 60% מן החולים היו ברמיסיה כעבור שנה, לעומת 42% מקבוצת הטיפול הקונבנציונלי. 49 חולים עברו אנדוסקופיה כעבור 104 שבועות, ונמצא כי 73% מקבוצת הטיפול המשולב היו ללא כיבים במעי, לעומת 30% מקבוצת הטיפול הקונבנציונלי. המסקנה היא שניתן אכן לתת רמיקייד לשם אינדוקציה של רמיסיה, ולאחר מכן לשמור על הרמיסיה בעזרת אזוראיופרין.

הצלחת הטיפול ברמיקייד העלתה גם את השאלה, האם יש מקום לשינוי עקרוני של הגישה הטיפולית. הגישה המקובלת גורסת כי יש להתחיל את הטיפול מתרופות מקבוצת ASA-5, אם אלו לא מועילות "לעלות מדרגה" לסטרואידים, ואם אילו לא מועילים להמשיך הלאה למדכאי מערכת החיסון. רק במידה וכל אלו נכשלו יש להתחיל מתן רמיקייד. מחקר הולנדי השווה גישה זו לגישה הפוכה, של "התחלה מלמעלה"⁷. בקבוצה של 130 חולים עם

מחלה פעילה אשר לא השתפרו לאחר מתן ASA-5, נערכה השוואה בין התחלת הטיפול במתן רמיקייד ולפי הצורך תוספת תרופות אחרות, לבין התחלת הטיפול בסטרואידים ו"עליית מדרגה" לפי הצורך. נמצא כי החולים שטופלו ברמיקייד נכנסו לרמיסיה ממושכת יותר ולא נזקקו כלל לסטרואידים במשך שנת המחקר, אך עוד יותר מעניין היה הממצא כי גם כעבור שנתיים, לאחר שכבר לא טופלו במסגרת המחקר, היה מצבם של החולים מקבוצת ה"התחלה מלמעלה" טוב יותר ובאנדרוסקופיה נצפה אצלם מעי בריא יותר. מחקר זה העלה את השאלה, האם מתן טיפול אנטייבי יותר מלכתחילה משנה את מהלך המחלה לטווח הארוך?

מטבע הדברים, הצלחת הטיפול בחולי מחלת קרוהן הביאה לרצון לנסות את התרופה בחולי קוליטיס כיבית. בשני מחקרים גדולים - ACT-1 ו-ACT-2 נבדקו 728 חולי קוליטיס אשר טופלו על פי הניסיון שהתקבל ממחלת קרוהן בשבועות 0, 2 ו-6 ובמיטן של 5 או 10 מ"ג/קג. נמצא כי 33% מקבוצת הטיפול נכנסו לרמיסיה לעומת 10% מקבוצת הפלצבו, ב-60% מקבוצת הטיפול נמצא גם שיפור אנדרוסקופי, זאת לעומת 30% מקבוצת הפלצבו⁸. תוצאות אלה נתמכו על ידי ממצאים דומים במחקרים נוספים⁹. כיום רמיקייד הוא חלק מן הטיפול המקובל גם לקוליטיס כיבית ולאחרונה התבשרנו כי גם בארץ התרחבו האינדיקציות ומתן רמיקייד לחולי קוליטיס כיבית נכלל בסל התרופות.

תופעות לוואי מיידיות של רמיקייד הן ברובן תופעות קלות וניתנות לטיפול. תיתכן תגובה אלרגית, אך הסיכוי לתגובה זו פחות במידה וניתנים סטרואידים לפני העירי ורק לעיתים רחוקות יש צורך לעצור את מתן התרופה. תופעת לוואי מדאגה הרבה יותר הינה הסיכוי להתפתחות זיהום עקב פגיעת התרופה במערכת החיסון, לאחר שהיו כ-70 דיווחים על התפתחות של שחפת בחולים שנשארו שחפת סמויה וטופלו ברמיקייד¹⁰. מוסכם כיום כי יש חובה לבצע צילום חזה ובדיקת מנטו לפני התחלת טיפול. חשש אחר שעלה היו החשש להתפתחות לימפומה בעקבות מתן רמיקייד, בעיקר חשש להתפתחות סוג ממאיר במיוחד - hepatosplenic T-cell lymphoma אשר דווח עד כה ב-10 מקרים של חולים צעירים אשר טופלו ברמיקייד (סה"כ דווחו בעולם כולו 150 מקרים של לימפומה מסוג זה, רובם על רקע של דיכוי מערכת החיסון). תופעות לוואי אפשריות נוספות אם כי נדירות הינן הפרעות בספירת הדם, הפרעה בתפקודי כבד עד כדי אי ספיקת כבד והחמרה של אי ספיקת לב. הוראות נגד כיום למתן התרופה כוללות קיום זיהום פעיל ידוע, מתן חיסון חי בעבר הקרוב ורגישות למרכיבי התרופה.

מתן של רמיקייד עלול לגרום להופעת נוגדנים אשר גורמים הן לתגובה אלרגית והן לירידה ביעילות התרופה. מתן טיפול מדכא חיסון כגון סטרואידים

או אוזופירין במקביל מקטין את הסיכוי להופעת הנוגדנים. במידה והתפתחו נוגדנים ויעילות הטיפול יורדת, ניתן לנסות להתגבר על כך על ידי העלאת המינון, אך לעיתים אין מנוס אלא להפסיק טיפול¹¹. רמיקייד נחשבת לתרופה אשר אינה מהווה סיכון גבוה למתן בהריון (קטגוריה B) והמלצות האיגוד האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה (AGA) הינן כי במידה וקיימת מחלה פעילה, התועלת שבמתן התרופה בהריון עולה על הסיכון¹².

Human monoclonal anti TNF (Adalimumab, Humira)

תרופה נוספת שהולכת ותופסת מקום של כבוד בטיפול במחלות מעי דלקתיות הינה ההומירה. זהו נוגדן מונוקלונלי כנגד TNF, אשר בניגוד לרמיקייד הוא כולו ממקור אנשי ועל כן גורם פחות להיווצרות נוגדנים ולתגובות אלרגיות. התרופה ניתנת בזריקה תת עורית ועל כן המתן פשוט יותר ואינו דורש שהות מיוחדת במתן רפואי כלשהו. במחקר שבדק 299 חולים, קיבלו הנבדקים 2 זריקות בהפרש של שבועיים במינון של 160/80 מ"ג, או 80/40 מ"ג, או 40/20 מ"ג, או פלצבו. כעבור 4 שבועות 36% מהקבוצה שקיבלה 160 מ"ג היו ברמיסיה לעומת 12% מקבוצת הפלצבו¹³, מחקר זה זכה למחקר המשך אשר בו ניתנה התרופה לתקופה של 56 שבועות במינון של 40 מ"ג אחת לשבוע או אחת לשבועיים. בתום התקופה היו ברמיסיה 83% מן החולים שקיבלו טיפול כל שבוע, 79% מאלו שקיבלו טיפול כל שבועיים, ו-44% מקבוצת הפלצבו¹⁴.

מאחר ומדובר בנוגדן ל-TNF, גם ההומירה יכול לגרום להחמרה של זיהום קיים ועל כן קיימות אותן הוראות נגד כאשר לטיפול ויש לנקוט את אותם אמצעי זהירות לשלילת שחפת כמו ברמיקייד.

Certolizumab pegol

מתוך מאמץ לעלות על עגלת ההצלחה, פותח נוגדן נוסף ל-TNF. הפעם השתמשו רק במקטע FAB של הנוגדן, וקשרו אותו לחומר המאפשר שחרור מושהה שלו. במחקר שבדק 662 חולים עם מחלת קרוהן פעילה, חולקו החולים לפי רמות CRP שלהם לקבוצה שקיבלה 400 מ"ג certolizumab לעומת קבוצת פלצבו. התרופה ניתנה בזריקה תת עורית בשבועות 0, 2, 4 ואז כל 4 שבועות. נמצא כי בחולים שהיה להם CRP מעל 10 מ"ג/ל הייתה תגובה קלינית ב-36% בקבוצת הטיפול לעומת 26% בקבוצת הפלצבו. עם זאת, לא היה הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות מבחינת כניסה לרמיסיה¹⁵. בהמשך למחקר זה, נבדקו 428 חולים אשר הגיבו לטיפול במחקר הראשון. הם חולקו לקבוצה שקיבלה certolizumab כל 4 שבועות לעומת קבוצת ביקורת שקיבלה פלצבו. כעבור 26 שבועות היו 48% מקבוצת הטיפול ברמיסיה

לעומת 29% מקבוצת הביקורת¹⁶.

עם כל החשיבות של TNF בטרם דלקת, ברור שהוא רק אחד משורה ארוכה של ציטוקינים המפעילים את התהליך הדלקתי. לפיכך, התרחב המחקר ושרת הנוגדנים לציטוקינים הולכת ומתארכת. כמאמר זה נפרט רק את אלה שהגיעו לשלב מתקדם במחקר. אין ספק כי בעתיד נשמע על עוד רבים.

(Tysabri) Natalizumab

תרופה זו הינה נוגדן מסוג IgG המכוון כנגד integrin alpha4 שהוא מולקולת הצמדה המשתתפת בתהליך הגירה של תאים לבנים מזרם הדם לאזור דלקת. בניתוח משולב של 4 מחקרים שבדקו סה"כ 1692 חולים, נמצא כי התרופה יעילה בחולים שלהם CRP גבוה, או שלא הגיבו לפני כן לתרופות מדכאות חיסון או לתרופות נגדות TNF¹⁷. תרופה זו הוסרה מן המדף לאחר שהיו דיווחים על התפתחות (PMI) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy ב-3 חולים. PML הינה מחלה ניוונית חריפה וחשוכה מרפא של מערכת העצבים המרכזית הנגרמת על ידי JC virus. לאחר שבבדיקתו ומעקב שכלל את רוב החולים שטופלו בתרופה זו עד אז - 3,116 חולים - לא נמצאו מקרים נוספים, התרופה הוחזרה לשימוש בתנאים מגבילים. מאז טופלו בתרופה 10,000 חולים ולא היו דיווחים נוספים על PML¹⁸.

MLN02

נוגדן ה-MLN02 הינו נוגדן ל-integrin alpha4beta7. נוגדן זה יותר ספציפי מ-Natalizumab ונקשר במיוחד לתאי המעי. התרופה נוסתה על 181 מטופלים עם קוליטיס כיבית פעילה במינון של 0.5 מ"ג/קג, 2 מ"ג/קג או פלצבו. במתן לתוך הווריד בימים 1 ו-29, כעבור 6 שבועות היו 33% מקבוצת הטיפול ברמיסיה לעומת 14% מקבוצת הביקורת. 28% מן הקבוצה שקיבלה את המינון הגבוה יותר הראו גם רמיסיה אנדרוסקופית לעומת 8% מקבוצת הביקורת¹⁹.

Visilisumab

ה-Visilisumab הינו נוגדן ל-CD 3, אשר נוסה הן במחלת קרוהן והן בקוליטיס כיבית. בקרוהן ניתן מינון של 10 מ"ג/קג במשך יומיים בזה אחר זה לקבוצה של חולים קשים במיוחד עם CRP של 28 מ"ג/ל. 44% מן החולים הראו שיפור קליני כעבור 59 ימים, אך רק 11% היו ברמיסיה. בקוליטיס כיבית נוסתה התרופה²⁰ בקבוצה של 32 חולים, אשר קיבלו מינון של 10 או 15 מ"ג/קג, הטיפול היה חד פעמי ולאחריו המטופלים נותרו שנה במעקב. 63% מן החולים שקיבלו את המינון הגבוה יותר נותרו ברמיסיה וללא טיפול בסטרואידים במשך שנה. נמצא כי רמות של Epstein-Barr Virus עלו בדמם של 80% מן המטופלים, אך ירדו בחזרה כעבור 3 שבועות. לא נצפו סיכונים זיהומיים משמעותיים

אך בכמעט 100% מן המטופלים נגרם סינדרום של שחרור ציטוקינים אשר התבטא בחולשה, חום הקאות וצמרמורת. מתן פראצטמול או סטרואידים לפני הטיפול הקטין את שכיחות הסינדרום.

anti-interleukin-12 antibody

anti-interleukin-12 antibody הקרוי גם 1275 CNTO הינו נוגדן לציטוקין IL-12 שהינו ציטוקין מפתח בתהליכים דלקתיים במעי. הנוגדן מכון כנגד תת יחידה 40 המשותפת לציטוקינים IL-12 ו-IL-23. התרופה נבדקה ב-40 חולים אשר קיבלו זריקה תת עורית במינון של 1מג/קג או 3 מג/קג או פלצבו בשבוע 0 ולאחר 4 שבועות עוד 6 טיפולים בהפרשים של שבוע. נמצא כי במינון של 3 מג/קג היה אכן שיפור משמעותי סטטיסטית בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הפלצבו²¹.

Fontolizumab

נוגדן ה-Fontolizumab הינו נוגדן לאינטרפרון גמא, אשר נוסה על חולי מחלת קרוהן עם CRP גבוה. טופלו 133 חולים במחלה פעילה שקיבלו מינון של 4 מג/קג, 10 מג/קג או פלצבו בשני עירוים אשר ניתנו ביום 0 וביום 28. נמצא כי באותם 35 חולים שלהם היה CRP מעל 10 נכנסו לרמיסה 55% לעומת 0% בקבוצת הפלצבו¹⁷.

מחקרים נוספים בעתיד יגידו אם התרופה יעילה ולאילו חולים היא עשויה לעזור.

CCX282

תרופה שפותחה בגישה קצת שונה היא ה-CCX282. במקום לפתח נוגדן שהוא חלבון שיש לתת אותו בזריקה, ניסו לפתח מולקולה קטנה אשר תנטרל שלבים בתהליך הדלקתי, אך ניתן יהיה לתת אותה דרך הפה. חומר זה הינו מעכב של הרצפטור CCR9 שהינו רצפטור ספציפי שנמצא על גבי תאים לבנים המיועדים למערכת העיכול (Gut Homing Leukocytes). במחקר פאזה 2 נבדקה התרופה ב-71 חולי מחלת קרוהן פעילה. המטופלים קיבלו או את תרופת המחקר במינון של 250 מג או פלצבו. התרופה הביאה לשיפור רק בקבוצת החולים הקשים יותר, ובקבוצה זו היה שיפור קליני ב-58% מן המטופלים לעומת 31% בקבוצת הפלצבו. מחקר בינלאומי שלב 3 מתקיים כעת ומשתתפים בו גם מרכזים בישראל.

ביצי תולעים

ולאחר הפידוט של כל התרופות המיוצרות בשיטות מתוחכמות, נקנה בתרופה פשוטה הנברקת לאחרונה והיא ביצי תולעים. ידוע כי מחלת קרוהן שכיחה יותר באוכלוסייה שגדלה

בתנאי הגיינה טובים יותר, ומצד שני ידוע כי תולעי מעיים גורמות לריכוזי מסרים של מערכת החיסון וכך מצליחות לשרוד בגוף האדם. לכן עלה הרעיון לנסות להדביק חולי קרוהן בתולעים ולראות כיצד הדבר משפיע על פעילות המחלה. לניסוי נבחרו ביצים של *Trichuris suis* שהינה תולעת המדביקה חזירים אך אינה מסוגלת להתרבות בגוף האדם. 29 חולים עם מחלה פעילה קיבלו במשך 24 שבועות 2,500 ביצים חיות כל 3 שבועות. 21 מטופלים (72%) נכנסו לרמיסה²³. חלק מן המטופלים במחקר זה חשו כל כך טוב עד שביקשו להמשיך את הטיפול גם בתום המחקר.

לסיכום: בשנים האחרונות היינו עדים לפריצת דרך משמעותית בנושא הטיפול במחלות מעי דלקתיות. סקירה זו נגעה רק בחלק מן התרופות הנבדקות כיום, שכן כמות התרופות שנבטות למחקר רפואי הולכת ועולה. עם פתיחת הסיכויים להתמודדות טובה יותר עם המחלה, אנו נתקלים גם בסיכויים וסכנות אשר לא הכרנו קודם. ככל שיעמוד לרשותנו אפשרויות טיפוליות רבות יותר, כך נוכל להתאים יותר טוב את הטיפול למטופל על מנת למנוע סיכויים ולהשיג שיפור באיכות החיים בחולים אלה.

ד"ר תמנע נפתלי, המכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, בית חולים מאיר

שם התרופה	מנגנון	הערות
רמיקייד (Infliximab)	נוגדן כימרי (עכבר/אדם) ל-TNF	מתן בעירוי IV
הומירה (Adalimumab)	נוגדן הומיני ל-TNF	מתן בזריקה SC
Certolizumab pegol	נוגדן למקטע FAB של TNF	מתן בזריקה SC
Natalizumab (Tysabri)	נוגדן ל-alpha4 integrin	חשד להתפתחות PML
MLNO2	נוגדן ל-integrin alpha4beta7	נוסה בעיקר ב-UC
Visilisumab	נוגדן ל-CD 3	גורם ל-cytokine release syndrome
CNTO1275	נוגדן לציטוקין IL-12	
Fontolizumab	נוגדן לאינטרפרון גמא	
CCX282	מעכב של הרצפטור CCR9	מתן PO

.....(רשימת מקורות).....

- Gastroenterology. 1995 Jul;109(1):129-35. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J.
- N Engl J Med. 1997 Oct 9;337(15):1029-35. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ.
- Gastroenterology. 1999 Jan;116(1):22-8. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, Geboes K, Rutgeerts PJ.
- N Engl J Med 2004 Feb 26;350(9):876.
- Lancet. 2002 May 4;359(9317):1541-9. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; AC-CENT I Study Group.
- Lancet 2008 Feb 23;371(9613):660.
- OP & W1017 Hommes DDW 2005; OP-G-74 & G-76 D'Haens UEGW 2005
- Active Ulcerative Colitis Trials (ACT) 1 and 2 (N Engl J Med 2005 Dec 8;353(23):2462
- Aliment Pharmacol Ther 2007 Jan 1;25(1):19
- N Engl J Med 2001 Oct 11;345(15):1098

- N Engl J Med 2003 Feb
- Gastroenterology 2006;131:278-282
- Gastroenterology. 2006; 130(2):323-33
- CLASSIC-II trial Gut 2007 Sep;56(9):1232
- N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):228-38. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S; PRECISE 1 Study Investigators
- N Engl J Med 2007 Jul 19;357(3):239.
- Cochrane Library 2007 Issue 1:CD006097
- N Engl J Med 2006 Mar 2;354(9):965
- N Engl J Med 2005 Jun 16;352(24):2499
- Plevy SE, Salzberg BA, Regueiro M, et al. A humanized anti-CD3 monoclonal antibody, visilisumab, for treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: preliminary results of a phase I study. Gastroenterology. 2003;124:A7.
- N Engl J Med 2004 Nov 11;351(20):2069
- Hommes D, Mikhajlova T, Stoinov S, et al. Fontolizumab (HuZAF™), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe Crohn's disease (CD). Program and abstracts of Digestive Disease Week 2004; May 15-20, 2004;
- Gut 2005 Jan;54(1):87



מסע אל הלא נודע

אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת

אפשרויות האבחון הנרחבות המושגות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת

ד"ר מתי וטרמן, פרופ' רמי אליקים

אנדוסקופיה של המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת דווחה לראשונה לפני 7 שנים על ידי צוות חוקרים מיישראל (גיוון אימג'ינג, יקנעם)¹. בשנת 2001 אישר מנהל המזון והתרופות האמריקני (FDA) שימוש בגלולה המצלמת על מנת לאתר דימום ממקור לא ידוע במערכת העיכול. ואכן, בדיקה זו, המנצלת שימוש בטכנולוגיה מתקדמת, נתקבלה מאז בהתלהבות עצומה. מעל 300 פרסומים בעיתונים מדעיים על השימושים השונים בגלולה ויעילותה התפרסמו, פותחו טיפוסים שונים של גלולות וההוריות לשימוש בה התרחבו. מעריכים, כי לפחות 500,000 מטופלים עברו אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת עד היום. מטרת סקירה זו הינה לספק מידע על הגלולה, ההוריות השונות לשימוש בה, על יעילותה האבחנתית בהוריות השונות, על הסיכונים הטמונים בשימוש בה ועל אפשרויות של שימושים נוספים בטכנולוגיה זו בעתיד.

מהי הגלולה המצלמת?

מדובר בכמוסה במימדים של 11 מ"מ על 27 מ"מ, המורכבת ממקור אור, עדשה, רכיב דימומי העשוי ממוליך-למחצה, סוללה ומשדר², (ראה איור 1). הציפי החלק לחלוטין ומבנה הכמוסה מאפשרים בליעה קלה יחסית ומניעת הידבקותה לדופן מערכת העיכול. הגלולה נעה לאורך מערכת העיכול באמצעות הניע טבעי מהפה לפי הטבעת. גלולה טיפוסית מכילה סוללה המאפשרת 7-8 שעות עבודה, צילום של 2 תמונות בשניה דרך שדה ראייה של 140° והגדלה של 8:1. בסופו של דבר משודרות 50,000-60,000 תמונות.

התמונות משודרות ונקלטות באמצעות מערכת של 8 חיישנים המוצמדים באמצעות מדבקות לדופן הבטן ומשם למקלט. תוכנת דוח, עיבוד תמונות ונתונים, RAPID, מעבדת תמונות אלה לסרט וידאו באמצעות מחשב בתחנת עבודה. עם השנים נוספו חידושים כגון צפייה בשתי תמונות במקביל, תוכנה לזיהוי תוכן דמי בחלל המעי, ומערכת איכון הגלולה לאורך מערכת העיכול - כולם על מנת להקל על הצפייה בסרט ולמקם את הממצאים העולים בו³. עבור המטופל מדובר בבדיקה קלה יחסית, הנעשית בדרך כלל באופן אמבולטורי. לאחר 12 שעות צום החולה בולע את הגלולה. לאחר כשעתיים מותר לשתות נוזלים צלולים ולאחר 4 שעות - לאכול ארוחה קלה. החולה אינו מרותק ויכול לנוע בחופשיות במשך 8 שעות הפעולה של הגלולה. קיימת מחלוקת האם כדאי להוסיף הכנת מעי באמצעות תכשירים פרוקינטיים ו/או משלשלים (לדוגמה, מרוקן) על מנת לשפר את איכות הצפייה ולהבטיח מעבר של הגלולה בעת פעולה לאורך כל המעי הדק, שכן בערך ב-20% מהפרוצדורות, הגלולה מפסיקה לפעול לפני ההגעה לצקום². ככל הנראה הכנת מעי מביאה לשיפור באיכות הצפייה באילוס המרוחק וייתכן שגם מעלה את שיעור הבדיקות השלמות, אולם אין עדיין הסכמה לגבי סוג ההכנה, יכולתה להעלות את כמות הממצאים המתגלים, עיתוי המתן שלה והמינון הנחוץ³.

ההוריות לביצוע הבדיקה

ההוריות הקיימות לביצוע אנדוסקופיה של המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת, כוללות כיום:

- דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור
 - חשד למחלת קרוהן
 - חשד לגידול במעי הדק
 - סריקה לגידולי המעי הדק בתסמונת פוליפוזיס משפחתיות
 - בירור ממצאים לא תקינים בבדיקות דימות של המעי הדק
 - חשד לפגיעה תרופתית במעי הדק
 - בירור במחלת צליאק שאינה מגיבה באופן מלא לדיאטה ללא גלוטן
- יש לציין כי בשנת 2007 הוכללה אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת בסל הבריאות במדינת ישראל בהוריות של חיפוש דימום במערכת העיכול ממקור לא ברור וכן בחשד למחלת קרוהן, כאשר החשד הקליני גבוה ובדיקות דימות אחרות של המעי הדק תקינות.
- בשנת 2005 אושר לשימוש על ידי ה-FDA טיפוס אחר של גלולה מצלמת, PillCam Eso, לבדיקת הוושט בחולים עם צרבת ממושכת עם גורמי סיכון לנזקחות אפיתל ע"ש ברט או דליות.
- בסקירה זו נדון בהוריות לבדיקה הנכללות בסל הבריאות וכן בבדיקת הוושט.

דימום ממערכת העיכול

מחקור לא ברור [Obscure]

[gastrointestinal bleeding]

דימום ממערכת העיכול שמקורו לא נמצא לאחר בירור אנדוסקופי והדמייתי מכון, נחשב דימום ממקור לא ברור ומהווה 5% מכלל מקרי הדימום למערכת העיכול⁴. בעיה זו מהווה אתגר אבחנתי

מורכב. בדיקת הגלולה המצלמת בהוריה זו הינה המבוססת ביותר והוותיקה ביותר. מאז הדיווח הראשון על ידי Lewis וחביו⁵ אושר על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקני השימוש בגלולה המצלמת לאיכון דימום גלוי או סמוי ממערכת העיכול כאשר גסטרוסקופיה וקולונוסקופיה לא העלו מקור ברור. ואכן, לאנדוסקופיה באמצעות גלולה יתרון מובהק על פני אנדוסקופיה, עם ערך אבחנתי מוסף של 39%-90% על פניה ובריקות דימות אחרות של המעי הדק^{6,7}. במטא-אנליזה של 13 מחקרים סוכמה התועלת הקלינית של הגלולה המצלמת ב-56% לעומת 26% של אנדוסקופיה עם רווח מוסף (incremental yield) של 80.3. רגישות הבריקה נעה בין 89%-92% - משמעותית טובה יותר מכל בדיקה אחרת וסגוליותה היא 95% לערך. בסקירה מסכמת של מומחים במסגרת הכינוס הבין לאומי על אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת ב-2006 הומלץ על אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת כבדיקת הבחירה לפני אנדוסקופיה וא/או צילומי בריום של המעי הדק לאחר שמקור דימום סמוי או גלוי ממערכת העיכול לא אוכן בגסטרוסקופיה/קולונוסקופיה חוזרת כמתואר באיור 2. העדויות התומכות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת בחולים הסובלים מאנמיה מחוסר ברזל הינן משמעותית פחות מבוססות. עם זאת, מספר מחקרים הראו תועלת בפרוצדורה זו לעומת אנטרוקליזיס עם בריום לאחר שקולונוסקופיה עם סקירת האיליום הסופי וכן גסטרוסקופיה כולל ביופסיות מהתריסריון ומהקיבה היו שליליות^{10,11} ואף הוצע אלגוריתם לבירור אנמיה מחוסר ברזל בכינוס הבינלאומי על אנדוסקופיה באמצעות קפסולה (ICCE) בינוי 2006 (איור 3).

גילוי מחלת קרוהן של המעי הדק:

מחלת קרוהן הינה מחלה דלקתית כרונית עם מעורבות של ריידית מערכת העיכול וא/או מעורבות טרנס-מוראלית. למרות שכל חלק של מערכת העיכול עלול להיות מעורב במחלה, הרי שלמעלה מ-70% מהחולים מראים מעורבות של המעיים הדקים ובכ-1/3 מהמקרים קיימת מעורבות מוגבלת לאיליום הסופי בלבד. בהיעדר Gold standard, אבחנת המחלה נשענת על שילוב של ממצאים קליניים, אנדוסקופיים, רדיולוגיים, אימונולוגיים וביוכימיים בשילוב עם היסטולוגיה. בדיקות הדימות השונות סובלות מחוסר ספציפיות של הממצאים המתגלים. לעיתים מתעכב מתן טיפול תרופתי מתאים בשל אי-רגישותן היחסית של בדיקות דימות של המעי הדק באמצעות חומר ניגוד ביוזיה נגעים דלקתיים מוקדמים וכן היעדר כיסוי "אנדוסקופי" של המעי הדק מעבר לאיליום הסופי, התריסריון והג'ג'נום המקורב. מאז כניסת הגלולה המצלמת לשימוש דווחו מספר רב של

מחקרים שהשוו אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת לצילומי מעבר מעיים דקים עם בריום, CT בטן, אנדוסקופיה לאבחנת מחלת קרוהן. רוב המחקרים הראו יתרון לגלולה המצלמת לאבחנת מחלת קרוהן במקרים חשודים. במטאנליזה של 9 מחקרים שכללו בסה"כ 250 נבדקים שחלו במחלת קרוהן או בחשד שיש להם מחלת קרוהן, נמצא כי התועלת מקפסולה הייתה משמעותית גדולה יותר לעומת צילומי בריום 63% לעומת 23%, בהתאמה. יתרון ברור נמצא באותה מטאנליזה ב-4 מחקרים שכללו בסה"כ 114 נבדקים לקפסולה לעומת אנדוסקופיה: 61% לעומת 46%, בהתאמה. בדיקת CT אנדוגרפיה ו-CT אנטרקליזיס של המעי הדק היו משמעותית פחות טובות לעומת הגלולה המצלמת - תועלת של 30% לעומת 69%, בהתאמה¹². באותה מטא-אנליזה נמצא כי מספר בדיקות הקפסולה הנחוץ לאבחנת מקרה נוסף אחד של מחלת קרוהן (NNT), Number Needed to Test (לעומת צילומי בריום וקולונוסקופיה עם איליוסקופיה היה 3 ו-7, בהתאמה¹¹). עם זאת, היתרון של בדיקת הגלולה המצלמת לעומת צילומי בריום, CT enterography אנדוסקופיה לא היה מובהק כאשר נבדקה תת-הקבוצה של הנבדקים שהופנו לבדיקה עם חשד ראשוני למחלת קרוהן¹². לאחרונה, עם הופעת מאמרים נוספים, הפך יתרון זה למובהק גם כן. בנוסף, הוצע אלגוריתם לבירור חשד למחלת קרוהן כאשר קולונוסקופיה עם איליוסקופיה נכשלה או היתה שלילית (איור 4). בנוסף לבירור חשד למחלת קרוהן, נמצא לגלולה המצלמת שימוש גם בזיהוי יתרון מובהק בגילוי הישנות לעומת צילומי בריום, CT אנדוגרפיה, קולונוסקופיה עם איליוסקופיה ואנטרוסקופיה^{13,15}. לגלולה המצלמת יתרון גם בקביעת אבחנה סופית של סוג מחלת המעי הדלקתית בחולים עם דלקת במעי הגס בלבד. כך, לדוגמא, נמצאה ב-5/20 חולי קוליטיס לא-ברורה אבחנה של מחלת קרוהן עם מעורבות המעי הדק שלא זוהתה קודם, והוכחה גם בביופסיה¹⁴.

שימושים נוספים לגלולה

המצלמת בהערכת המעי הדק:

גילויים של גידולים במעי הדק עבר שינוי משמעותי בשנים האחרונות מאז נכנסה הגלולה המצלמת לשימוש. אם בעבר, הגורם העיקרי לבירור וגילוי של גידולים במעי הדק, היו תלונות של כאבי בטן או תלונות חסימתיות, הרי שכיום לעיתים קרובות מתגלים גידולים כאלה בעת בירור דימום למערכת העיכול ממקור לא ברור. מעל 80% מהגידולים המתגלים על ידי הגלולה המצלמת נמצאו במהלך בדיקה בהוריה של בירור דימום ממקור לא ברור. שכחות מציאת גידולים במעי הדק, מהם 60% סרטניים, במהלך בדיקה לאיכון דימום הינה

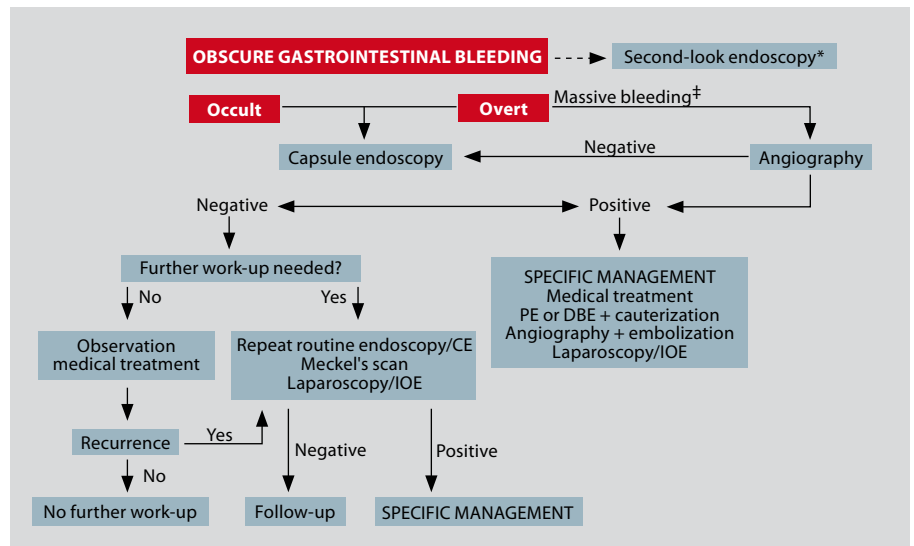
6.3%-12.3% בסדרות שונות^{16,15}. קיימות עדויות ראשוניות שגילויים של גידולים באמצעות הגלולה המצלמת מביא גם לשיפור בתוצאות הקליניות של גידולים אלה¹⁶. עם זאת, אם מופיעות תלונות חסימתיות, נראה כי הבירור הראשוני בחשד לגידול במעי הדק צריך להיות באמצעות אנדוסקופיה או Double Balloon Enteroscopy, או לחילופין לבצע בדיקה קודמת עם גלולת מעבר (PATENCY)¹⁵. בשנים האחרונות נמצא לגלולה המצלמת תפקיד גם בבירור ומעקב בחולים במחלת הכרסת (צליאק). הבירור המקובל כיום במחלת צליאק הוא שילוב של חשד קליני, בדיקות סרולוגיות, כגון IgA tissue Transglutaminase and Emdomysial Antibodies (tTG, EMA) וביופסיה מהתריסריון. ממצאים באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת כגון איבוד מראה הירידת הערמלי, השטחתי וילי, ריידית דמוית מוחאיקה וכדומה נמצאו בקורלציה לממצאים ההיסטולוגיים האופייניים למחלת צליאק, בייחוד כאשר קיימת בהיסטולוגיה אטרופיה מוחלטת של הוילי¹⁷. נראה שלגלולה המצלמת יכולת לאבחן מחלת צליאק כאשר החשד הקליני גבוה (טכחות נוגדנים אופייניים או סימפטומים מתאימים) וביופסיות מהתריסריון שליליות או שאינן חד משמעיות (בדיקת הקפסולה יכולה לאבחן מחלה כתמית או מרוחקת יותר) או כאשר החולה אינו מוכן או אינו יכול לעבור גסטרוסקופיה וביופסיות מהתריסריון¹⁸. יתר על כן, קיימות הוריות נוספות לבדיקת המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת כאשר חולים במחלת צליאק עם דיאטה קפדנית נטולת גלוטן מפתחים סימפטומים מדאיגים היכולים להצביע על ממאירות כגון: ירידה במשקל, אנמיה, דימום, הישנות תת-ספינה, חום וכאבי בטן או כאשר בדיקות דימות אינן תקינות (למעט היצרות)¹⁸. יש לציין כי נחוזה מומחזית יחסית בגילוי ממצאים המתאימים למחלת צליאק באמצעות אנדוסקופיה עם גלולה מצלמת וכן כי גוף העדויות על חשיבות הבדיקה בחולים אלה אינו מבוסס כל צרכי עדויות.

גלולה מצלמת של הוושט

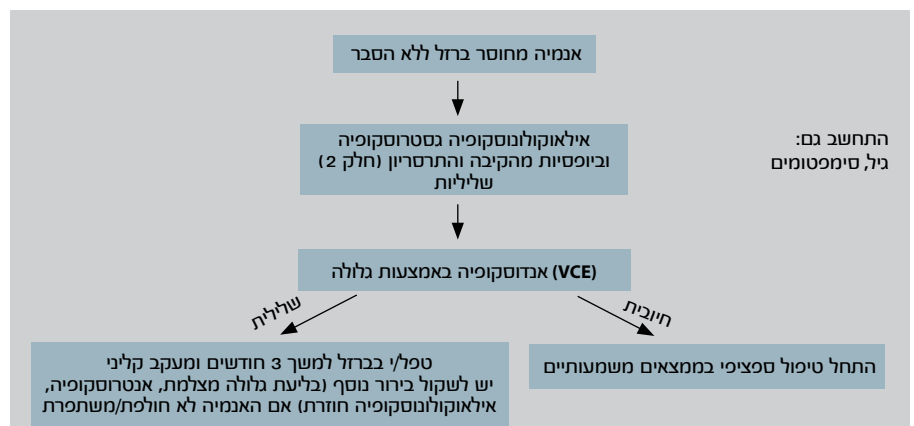
[PillCam Eso]

לאור הנוחות היחסית שבשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת, ובייחוד היעדר הצורך בשימוש בחומרים מטשטשים, נעשים מאמצים להרחיב את השימוש בגלולה המצלמת לאיזורים אחרים במערכת העיכול. בשנת 2005 אושר על ידי ה-FDA שימוש בגלולה מצלמת חדשה המיועדת לווושט. גלולה זו שונה במעט מהגלולה למעי הדק, שתוארה לעיל. היא מכילה שני ראשים מצלמים, ובעלת יכולת לצלם 14 תמונות בשנייה, זאת על מנת להגדיל את כמות האינפורמציה הנקלטת במעבר הקצר יחסית, של הגלולה בווושט. השימוש בה נועד לסריקה של האוכלוסייה

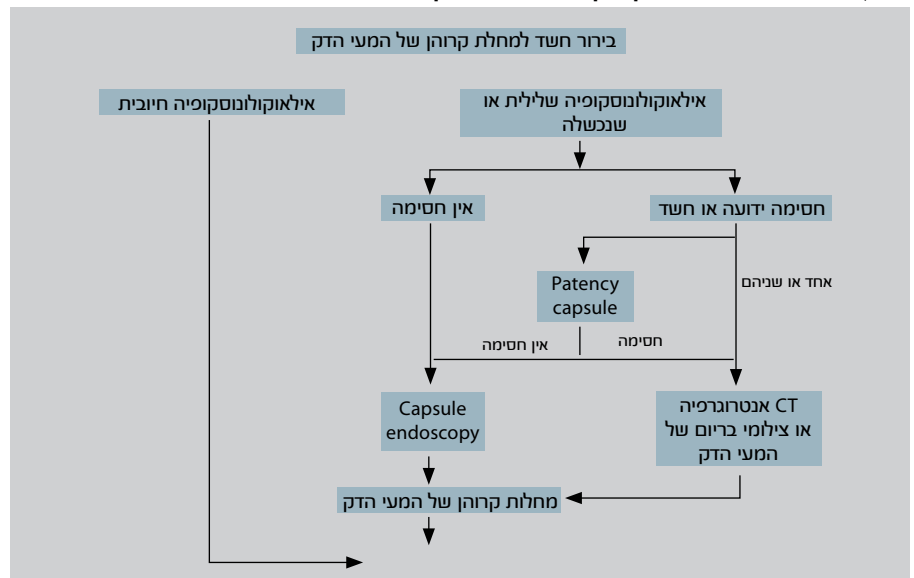
איור 2. הגישה לחולה עם דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור



איור 3. בירור אנמיה מחוסר ברזל על פי icce 2006



איור 4. בירור חשד למחלת קרוהן כאשר אילאוסקופיה נכשלה או שלילית



לגילוי שינויים של אפיתל על שם ברט, שהוא מצב טרום-סרטני, בחולים עם צרבת ממושכת, החשודים למחלת ההחזר הקיבתי-וושטי (GERD), יש לציין כי כ-7% מהאוכלוסייה סובלת מצרבת יומית, שהיא סימפטום הקשור בבירור בסיכון מוגבר להתפתחות שינויים במעבר וושט-קיבה, הנקראים אפיתל ע"ש ברט. מצב זה מגביר פי 30-60 את הסיכון להתפתחות סרטן של הוושט באוכלוסייה זו והוא מצוי בשכיחות של 10% בחולים עם צרבת תכופה¹⁹. במחקר רב-מרכזי שנערך בארה"ב, גרמניה וישראל שכלל כ-106 חולים, השוותה יעילותה של הגלולה המצלמת לעומת אנדוסקופיה בחולים עם סימפטומי GERD כרוניים. לגלולה המצלמת נמצאה רגישות של 97%, סגוליות של 99% עם ערך ניבוי חיובי של 97% וערך ניבוי שלילי של 99%. מחקרים קטנים יותר שכללו 100-58 חולים, מצאו רגישות בינונית של 67% וסגוליות 84%-87%^{22,21}. לבדיקה זו לא נמצאו סיכונים מיוחדים, היא אינה מצריכה הרדמה ואף לא צום ועל כן הפוטנציאל לשימוש בה באוכלוסייה הסובלת מ-GERD ממושך הוא גדול. עם זאת, נחוצים מחקרים גדולים יותר על מנת לקבוע את יעילותה בגילוי GERD ואת יחס העלות-תועלת שבשימוש בה.

אוכלוסייה נוספת הזקוקה לבדיקת סריקה של הוושט הינה הסובלים משחמת הכבד. היארעות דליות בוושט מוערכת כ-5% בשנה בחולי שחמת, מהם 5%-10% יהפכו לדליות גדולות עם סיכון משמעותי לדימום, היכול להיות קטלני. הנחיות האיגודים האמריקני והאירופי לחקר הכבד ממליצות על סקירת כל חולי השחמת לגילוי דליות בוושט, עם צורך באירדיקציה של דליות גדולות. יש לחזור על הבדיקה כל 1-3 שנים, בהתאם להופעת דימום או דקומפנסציה של מחלת הכבד. לפיכך, יכולים חולי השחמת ליהנות מבדיקה לא-פולשנית לגילוי דליות, מה גם שחולים אלה רגישים במיוחד לטשטוש ולסכנת אנצפלופתיה הפאטית כתוצאה ממנה. כ-3 מחקרים שכללו 21-97 חולים נמצאו לגלולה המצלמת רגישות של 81%-100% וסגוליות של 87%-100% בגילוי של דליות בוושט^{25,24,23}. עדויות מוקדמות אלה מציבות לגלולה המצלמת מקום חשוב במערך הבדיקות הלא-פולשניות לגילוי פתולוגיות ושתיות. עם זאת, מובן שיש לחכות לעדויות מבוססות יותר.

לאחרונה, אושר לשימוש בארה"ב טיפוס חדש של גלולה מצלמת לוושט, PillCam Eso2. גלולה זו קצב צילום רב יותר, שדה ראייה משופר ויכולת תאורה טובה יותר. יכולות אלה מאפשרות זיהוי טוב עוד יותר של היקף המעבר וושט-קיבה וממחקרים ראשוניים נראה כי תכונות אלה יגבירו את רגישות האנדוסקופיה של הוושט באמצעות גלולה מצלמת עוד יותר.

הסיבוכים הכרוכים באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת

הסיכון העיקרי הכרוך בבליעת גלולה מצלמת הוא עצירתה במעי, המוגדרת כנוכחות הגלולה לאורך זמן במערכת העיכול אלא אם תוצא באמצעות התערבות כירורגית או אנדוסקופית. שיעור ההיארעות של סיכון רציני זה תלוי מאוד בסיבה לבדיקה. הוא נע בין 0% ב-773 מתגוררים בריאים ל-1%-5% בחולים עם דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור, 1.4% בבדיקה בחשד למחלת קרוהן, ו-13% בחולים עם מחלת קרוהן מוכחת²⁶. שיעורי היארעות גבוהים יחסית קיימים גם בבדיקות בחשד לאנטריטיס כתוצאה מהקרנות, חשד לגידול והשיעור הגבוה ביותר, 21%, בחשד לחסימת מעיים דקים. בסה"כ עומד שיעור ההיארעות של סיכון זה על 0.75%. אם עולה חשד להיעצרות הגלולה יש לחזור על צילום בטן לאחר שבועיים, אלא אם מתפתחים תסמינים של חסימת מעיים (יש להדריך את המטופל על כך). אם הגלולה עדיין נמצאת יש להוציאה בשיטה כירורגית או אנדוסקופית, פרודורה שמבטיחה לא רק את הוצאת הגלולה אלא גם טיפול בפתולוגיה במערכת העיכול שגרמה לעצירתה. יש לציין, כי לא דווח עד כה בספרות על מקרה של חסימת מעיים חדה כתוצאה מעצירת קפסולה²⁶. בשנים האחרונות יצרה החברה גלולת דמה (PATENCY CAPSULE) בעודל הגלולה האמיתית הנמסה אם יש הצרות

(רשימת מקורות).....

היא יוצאת מפורקת. במקרה של חשש ניתן לתת גלולה זו. אם היא הופרשה בשלמות ניתן ללא בעיה לתת את הגלולה האמיתית. אם היא הופרשה שלא בשלמות, אזי אין לתת את הגלולה הרגילה.

התפתחויות בעתיד

ככל פרודורה רפואית, גם האנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת אינה קופאת על שמריה. לאחרונה הוצג לראשונה שימוש בגלולה חדשה לדימות המעי הדק, עם שדה ראייה משופר ויכולת צילום של 7 תמונות בשנייה. גלולה זו אמורה לספק מידע מלא יותר על פתולוגיות במעי הדק²⁷. בשנה האחרונה התפרסמו עבודות על טיפוס גלולה מסוג חדש, PillCam Colon, המיועד לגילוי פוליפים וסרטן במעי הגס. בעבודה הראשונה שכללה 36 חולים שעברו קולונוסקופיה בחשד לגידול או פוליפ במעי גס ובלעו בבוקר הבדיקה גלולה מצלמת, הצליחה הגלולה המצלמת לגלות ממצאים ב-25/16 המשתתפים שבהם נמצאו ממצאים בקולונוסקופיה, ו-13/10 מהממצאים המשמעותיים שנתגלו בקולונוסקופיה (77%)²⁸. הרגישות שנמצאה היתה 77% עם ערך ניבוי חיובי של 59%. בעבודה רב-מרכזית פרוספקטיבית גדולה יותר שבה נבדקו 84 מטופלים במסגרת בדיקת סריקה לסרטן המעי הגס, מעקב לאחר כריתת פוליפ במעי הגס או סימפטומים הקשורים המערכת העיכול התחתונה, נמצאו ממצאים משמעותיים ב-20/84 משתתפים

בגיל ממוצע של 57²⁸ מתוכם 70% זוהו על ידי הגלולה המצלמת ו-80% על ידי קולונוסקופיה רגילה. הגלולה וזהה 76% מכל הפוליפים שנמצאו, שיעור גילוי הנפל רק במעט מקולונוסקופיה (80%). עם זאת, סבלה הגלולה משיעור גבוה יחסית של גילוי כוזב - 33%, לעומת קולונוסקופיה רגילה. עבודות ראשוניות אלה מהוות ממצאים מעודדים ראשוניים לקראת יישום נרחב יותר של טכנולוגיה זו במעי הגס, יישום שמשמעותו ביחס לאוכלוסיית המטופלים עצומה לאין ערוך לעומת ההווה המבוססת כיום לבדיקה באמצעות גלולה מצלמת. ואכן, אושר השימוש ב-PillCam Colon בארצות האחדות האירופי וכן בישראל. קיימות מדיניות, כגון גרמניה, שהשימוש בגלולה המצלמת של המעי הגס נכלל כבר בחלק מתכניות ביטוחי בריאות במסגרת סריקת אוכלוסייה לסרטן המעי הגס. בעתיד מתוכננים להתפתח טיפוס גלולה עם יכולות הגדלה ברמה מיקרוסקופית, יכולת נטילת דגימה ביזימיות או אימונולוגית מחלל/ירידת המעי ויישומים נוספים. אין ספק, שבשנים הקרובות אנו עתידים להתבשר על יישומים אבחנתיים חדשים ומשמעותיים המבוססים על טכנולוגיה זו.

ד"ר מתי וטרמן¹ ופרופ' רמי אליקים²

1 המכון הגסטרואנטרולוגי, המרכז הרפואי רמב"ם
2 הפקולטה לרפואה ע"ש ברוך רפפורט,
הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; 455:417.
- Eliakim AR. Video capsule endoscopy of the small bowel (PillCam SB). Curr Opin Gastroenterol 2006; 22:124-127.
- De Franchis R, Avgerinos A, Barkin J et al. ICCE consensus on bowel preparation and prokinetics. Endoscopy 2005; 37:1040-1045.
- Rockey DC. Gastrointestinal bleeding in Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (editors) & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management 8th edition, Elsevier, Philadelphia 2006; 289-290.
- Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small bowel bleeding: the results of a pilot study. Gastrointest Endosc. 2002; 56:452-456.
- Tang SJ, Haber GB. Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am 2004; 14:87-100.
- Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after endoscopy: report of 100 consecutive cases. Gastroenterology 2004; 126:643-653.
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI et al. Meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 2005;100:2407-18.
- Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N; ICCE. ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2005;37:1046-50.
- Apostolopoulos P, Liastos C, Gralnek IM, et al. The role of wireless capsule endoscopy in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. Endoscopy. 2006;38:1127-32.
- Fireman Z, Kopelman Y. The role of video capsule endoscopy in the evaluation of iron deficiency anaemia. Dig Liver Dis. 2004;36:97-102.
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006; 101:954-964.
- Buchman AL, Miller FH, Wallin A, et al. Videocapsule endoscopy versus barium contrast studies for the diagnosis of Crohn's disease recurrence involving the small intestine. Am J Gastroenterol 2004; 99:2171-2177.
- Mow WS, Lo SK, Targan SR, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:31-40.
- Gay GT, Selby W, Chiarmen. Tumors, ICCE consensus 2006
- Bailey AA, Debinski H, Appleyard M, et al. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. Am J Gastroen-

- terol 2006; 101:2237-2243.
- Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? Gastrointest Endosc. 2003; 58: 92-95
- Cellicier C, Green PH, Collin P, et al. ICCE consensus for celiac disease. Endoscopy. 2005; 37:1055-1059.
- Falk GW. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: risk stratification and cancer risk. Gastrointest Endosc. 1999;49:S29-34
- Eliakim R, Sharma VK, Yassin K et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. J Clin Gastroenterol 2005; 39:572-8.
- Lin OS, Schembre DB, Mergener K et al. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. Gastrointest Endosc. 2007;65:577-83
- Sharma P, Wani S, Rostogi A et al. The Diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: A blinded, prospective study. Am J Gastroenterol 2007 april 24 (epub ahead of print)
- Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophago-gastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. Endoscopy. 2006;38:36-41.
- Eisen GM, Eliakim R, Zaman A et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. Endoscopy 2006; 38:31-5.
- Eisen GM, de Franchis R, Interim analysis of the evaluation of PillCam Eso in the detection of oesophageal varices. ICCE consensus 2006; AB 20154.
- Cave D, Legnani P, de Franchis R et al. ICCE consensus for capsule retention. Endoscopy 2005; 37: 1065-1067.
- Adler S, Metzger C, Misrahi R, et al. Validation of a new Pillcam™ SB2 video capsule versus the standard Pillcam™ SB for detection of small bowel disease. Gastrointest. Endosc 2007;65:AB165-AB165
- Schoofs N, Deviere J, Van Gossom A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. Endoscopy. 2006; 38:971-7.
- Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. Endoscopy 2006; 38:963-970.
- Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. Endoscopy 2006; 38:963-970.

הליקובקטר פילורי חיידק המאה ה-20

הליקובקטר פילורי הוא חיידק
שהביא למהפכה בהבנה ובגישה
הטיפולית לכיב פפטי ולקשר
בין דלקת כרונית על רקע זיהום
חיידקי והתפתחות מחלות
ממאירות בקיבה. על דרכי
ההדבקה, האבחנה והטיפול

ד"ר חיים שירין



הליקובקטר פילורי (H. P.) גורם לגסטריטיס כרונית שנשארת לכל החיים. זאת למרות שברוב המקרים הדבר לא יבוא לידי ביטוי קליני או אנדוסקופי. יש מעט מאוד מידע בספרות על זיהום חריף ב-H. P. זהו ברובו מתואר אצל ילדים¹. H. P. שהגיע לקיבה יכול לעבור קולוניזציה אל דופן הקיבה והוא נעזר בארבע תכונות ייחודיות המאפשרות לו לעשות זאת: פעילות האנזים אוראז, פלג'לה, המבנה המיוחד של החיידק ואדהזינים. האוראז, שמפרק אוראז ליוני אמוניה, מנטרל את הסביבה החומצית של הקיבה ומאפשר ל-H. P. לשרוד ולהתרבות בחלל הקיבה². צורתו המיוחדת של H. P. והפלג'לה שלו מקנים לו תנועתיות וזו אחראית במידה רבה על יכולתו לחדור את שכבת המוצין בדופן הקיבה. ההידבקות של החיידק אל התאים האפיתליאליים שבדופן הקיבה מתבצעת על ידי כ-20 אדהזינים שונים³. הקשר עם המוצין של הקיבה נוצר על ידי היצמדות לחומצה סיאליט. H. P. מכיל לפחות שישה סוגים של אדהזינים לחומצה סיאליט ואדהזין נוסף BabA שמתקשר ישירות ללואיס B אנטיגן במוצין MUC5AC⁴. בנוסף ל-BabA ישנם חלבונים נוספים כמו AlpB, AlpA, OipA, SabA, שנמצאים על פני התא של החיידק ויכולים להשתתף בתהליך הקולוניזציה גם כן. בהמשך, החיידק משחרר אנטיגנים שמושכים תאים מסוג פולימורפונוקלארים (PMN) והתאים האפיתליאליים מפרישים אינטרלוקין 8 (IL-8) וכמוקנים אחרים שתורמים למשיכת PMN. תאים מצייני אנטיגנים כמו מאקרופגים, מציינים אנטיגנים של H. P. לתאים באברים לימפטיים, דבר הגורם לאקטיבציה ומשיכה של תאי פלזמה ולימפוציטים מסוג B ו-T לאזור הדלקת⁵. אחד הפרסומים האחרונים בנושא זה הראה ש-H. P. הופך לצורתו הקוקאידית בתנאים האנאירוביים של המעי הדק ועובר פגוציטוזה על ידי תאים דנדריטיים שב-Peyer's patches שבמעיים הדק. זהו כנראה האתר בו מתרחשת אקטיבציה של תאי T ייחודיים מסוג CD4+ על ידי אנטיגנים של H. P.⁶. עבודה מעניינת אחרת הראתה את החשיבות של תאים מסוג T regulatory (Treg) cells כגורם שיכול לדכא את הדלקת ולהפחית את ההיווצרות של כיבים ע"י H. P.⁷.

שנים רבות הדעה המקובלת היתה ש-H. P. הוא חיידק חוץ תאי שאינו חודר לתוך תאי אפיתל הקיבה. לאחרונה, Necchi וחבריו הראו שוב את קיומו של החיידק בתוך תאי האפיתל, בין תאי האפיתל, בלמינה פרופריה ולעיתים בתוך כלי הדם⁸. ממצאים אלו חזרו על עצמם ברירת תקינה, במטפליזיה אינטסטינלית ובחלק מהחולים עם סרטן קיבה. עובדות אלו העלו שוב לכותרות את היכולת של H. P. עצמו ולא תוצרים שלו לחדור את רירית הקיבה ולעורר את התגובה האימונית והדלקתית.

אפידמיולוגיה

H. P. הוא אחד הפטוגנים החיידקיים השכיחים בעולם והאדם הוא המאכסן היחיד של חיידק זה. השכיחות מגיעה ל-70%-90% בארצות מתפתחות ו-25%-50% בארצות מפותחות⁹. למרות זאת, טרם הובררה דרך ההעברה המדויקת של החיידק. ההנחה היא שההדבקה היא fecal-oral בארצות מתפתחות ו-gastro-oral בארצות מפותחות. לאחרונה היו עדויות חדשות על מי השתייה כמקור העברה של החיידק. נמצאו הבדלים משמעותיים באחוזי ההדבקה בין המשתמשים במים ציבוריים לבין אלו שהשתמשו במים רותחים או מים מסוננים¹⁰. בידוד החיידק מרוק, הפרשות מהקיבה ומהצואה, מעידים על היכולת של כל אחת משלוש דרכים אלו להעביר את החיידק. ככלל, שכיחות הזיהום עולה עם הגיל וגבוהה יותר בקרב שכבות סוציו-אקונומיות נמוכות. ישנן עדויות רבות על הידבקות בגיל מוקדם בילדות כאשר סביבת ההדבקה העיקרית הוא הבית על רקע מגע קרוב עם בני משפחה כמו הקשר הפיזי הקרוב בין האם לילדיה ו/או קשר בין אחים. זאת, למרות ש-Delpont וחבריו שבדקו רצף נוקלאוטידים של שלושה גנים בחיידק אצל 105 אנשים, לא הצליחו להראות העברה אנכית במשפחות¹¹.

פתוגנזה

Amieva פרסם לאחרונה סקירה מקיפה ביותר על הקשרים בין H. P. ולמאכסן, דהיינו האדם, המסכמת את שרשרת התהליכים המתרחשים מרגע ההדבקה ועד לתוצאות הקליניות¹². שני גורמים המוכרים היטב כגורמים פטוגניים של החיידק הם זנים עם cag pathogenicity island, אזור בכרומוזום של החיידק שמקודד לגנים אלימים ובראשם הגן cagA שמגביר את הסיכון לכיב פפטי וסרטן קיבה, וזנים שיש להם את הגן vacA שגורם לוקואליזציה של החיידק ולאחרונה דווח על הקשר שלו לסרטן הקיבה. נעשים מאמצים רבים לפענוח הדרך בה CagA מעלה את הפטוגניות של החיידק ונבדקו מנגנונים שונים היכולים להסביר את פעילותו. CagA משפיע על התבטאות Cyclin D1 שהוא אחד החלבונים האחראים על מחזור התא, על Macrophage migration inhibitory (MIF) factor שהוא ציטוקין דלקתי המשתתף בתהליך הקרצינוגנזיס, וכן בתהליכים של פרוליפרציה ואפופטוסיס¹³. האיוון בין פרוליפרציה של תאי אפיתל הקיבה ואפופטוסיס, הוא אחד המרכיבים החשובים בשמירה על רירית תקינה בקיבה. H. P. גורם גם לפרוליפרציה וגם לאפופטוסיס ויכול על ידי כך להפר את האיוון בשיווי המשקל בין שני גורמים אלו ולהוביל להתפתחות כיב פפטי ואף לאדנוקרצינומה של הקיבה. יתרה מכך, תוארו גם השפעות אפופטוטיות של H. P. על תאי T

ואנטי אפופטוטיות על תאי B היכולים להביא לפרוליפרציה של תאי B שיוכלו להתפתחות לימפומה של הקיבה. לאחרונה, היו מספר דיווחים על היכולת של ה-P. לגרום למוטציות ללא קשר לפעילותו הדלקתית¹⁴ ולהגביר את הפעילות של Matrix metalloproteinase מסוגים שונים שיכולים להגביר את הפרוליפרציה של התאים האפיתליאליים בקיבה¹⁵.

הליקובקטר פילורי וממצאים טרום סרטניים בקיבה

הדלקת הכרונית הנגרמת על ידי ה-P. מובילה בסופו של התהליך להתפתחות אדנוקרצינומה של הקיבה. תהליך זה עובר דרך מספר שלבים טרום סרטניים הכוללים גסטריטיס אטרופית, מטפלזיה אינטסטינלית, דיספלזיה ולבסוף קרצינומה של הקיבה¹⁶. תהליך זה נמשך עשרות שנים ומובן מאליו שהוא מושפע מגורמים גנטיים וסביבתיים נוספים בנוסף ל-P. הכוללים: זנים עם cag, pathogenicity island, הבגן cagA, זנים שיש להם את הבגן vacA, babA; פולימורפיזם בגנים שונים מקסקרת הדלקת כמו IL-1, IL-8, IL-10, TNF alpha; עישון, צריכת אלכוהול, מזון עשיר בניטרטים ומזון מלוח. עבודות שונות שחקרו את השלבים בהתפתחות סרטן קיבה הגיעו למסקנה שמתוך 100 חולים עם ה-P., כולם יפתחו גסטריטיס כרונית, 50 יפתחו גסטריטיס אטרופית, 40 מטפלזיה אינטסטינלית, 8 דיספלזיה ו-1-2 קרצינומה של הקיבה.

Correa, שתואר שרשרת התפתחויות זו עוד לפני עידן ה-H. פ. עמד לא פעם בפני השאלה מהו הגורם המתחיל את כל התהליך הזה ומביא לגסטריטיס כרונית?¹⁷ גילוי ה-P. ב-1983, מילא את החוליה החסרה בפאזל ופתר חידה זו. מהרגע שהייתה הסכמה על הקסקדה שמביאה להתפתחותו של סרטן קיבה, נעשו מאמצים גדולים לקבוע מהו שלב ה"אל חוזר" - אותו שלב שבו ארדיקציה של ה-P. לא תוכל עוד להחזיר את הגלגל לאחור ולמנוע התפתחות סרטן קיבה. מקובל כיום שארדיקציה בשלב הגסטריטיס האטרופית ולא בשלב מאוחר יותר (שהוא מטפלזיה אינטסטינלית) יכולה למנוע התפתחות סרטן קיבה. באופן מפתיע, למרות כל האמור לעיל אין עדיין הנחיות על הצורך במעקב סרולוגי או אנדוסקופי אצל חולים עם ממצאים טרום סרטניים בקיבה בארצות המערב. זה נובע מהעובדה ששינויים סרטן הקיבה נמוכה יחסית באזורים אלו ואין עדיין עבודות אפידמיולוגיות גדולות התומכות במעקב.

הליקובקטר פילורי ומחלות ממאירות של הקיבה

ה-P נחשב כגורם סיכון משמעותי ביותר בהתפתחות סרטן קיבה ולימפומה מסוג B - מלטומה בקיבה.

בארצות המערב הסיכון לפתח סרטן קיבה שלא בקרדיה הוא פי 6-8 גדול יותר בקרב החולים עם ה-P. לעומת אלו ללא החיידק. ממצאים אלו הובילו למחשבה האם ניתן להקטין את השכיחות של סרטן קיבה שלא בקרדיה על ידי ארדיקציה של החיידק. זאת בעיקר בארצות המזרח ויפן, שם שכיחות סרטן זה גבוהה בצורה משמעותית בהשוואה לארצות המערב. העבודה הגדולה ביותר בנושא זה פורסמה על ידי You וחב' שגייסו מעל 3,000 חולים כדי לענות על שאלה זו¹⁸. לאחר 7 שנות מעקב, שכיחות סרטן קיבה בקרב החולים שעברו ארדיקציה הייתה 2.4% לעומת 1.7% אצל אלו שלא עברו ארדיקציה. לאכזבת כולם הברליס אלו לא היו משמעותיים. מובן מאליו שלא ניתן להסיק מסקנות פסקניות מעבודה זו ויש צורך בעבודות נוספות עם מעקב ממושך יותר על מנת לראות האם הרג החיידק אכן יביא להקטנה משמעותית בשכיחותה של מחלה קשה זו.

לגבי מלטומה של הקיבה, התוצאות מעודדות הרבה יותר. ארדיקציה של ה-P. הוא הטיפול הראשון שיש לתת לכל חולה עם מלטומה מסוג low grade. בקיבה. טיפול זה לכשעצמו יכול להביא לריפוי החולה ללא צורך בטיפולים נוספים. יתרה מכך, לאחרונה פורסם שחולים מסוימים עם מלטומה של הקיבה הגיבו לטיפול אנטיביוטי גם בהעדר ה-P.¹⁹

הנחיות עדכניות לגבי אבחנה וטיפול של הליקובקטר

שנת 2007 הייתה שנה חשובה מאחר ופורסמו בה המלצותיהם של שני גופים מרכזיים לגבי הגישה לזיהום ה-P. יש לציין שלגבי מרבית הנקודות קיימת הסכמה בין הארגון האירופאי לחקר ה-P. שנוסד ב-1987 כשהחידק עוד נקרא "קמפילובקטר פילורי", לבין הקולג' האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה. בחרתי להביא מההמלצות המעודכנות הללו את הנקודות החשובות לדעתי הדורשות התייחסות.

אבחנה

ההחלטה כיצד לאבחן ה-P. תלויה בעובדה האם החולה מיועד לעבור גסטרוסקופיה. במידה וכן האבחנה תיעשה על ידי אחת משתי השיטות המבוססות על ביופסיה מריית הקיבה והן: מבחן אוראז מהיר והיסטולוגיה. שתי שיטות נוספות המבוססות על ביופסיה הן תרבות ו-PCR שאינן נמצאות בשימוש שוטף.

מבחן אוראז מהיר מבוסס על פעילותו של אנזים האוראז שבחיידק המפרק אוראז ויוצר אמוניה וביקרבונט, שמשנים את ה-PH של קיט הבדיקה ובעקבות כך משתנה צבע הקיט שמהווה אינדיקציה לנוכחות החיידק. למרות שמדובר בבדיקה אמינה, רגישה וספציפית, השימוש הרב באנטיביוטיקה

ובסותרים חומצה מקבוצת PPI גרם לכך שישנו אחוז גבוה של false negative בקבוצת חולים זו. ההתפלגות הלא אחידה של החיידק בקיבה ונוכחות מטפלזיה אינטסטינלית, מקטינים עוד יותר את מהימנות הבדיקה. לכן יש צורך בהפסקת PPI למשך 2-4 שבועות ואנטיביוטיקה או תרופות מקבוצת ביסמוט 4 שבועות לפני בדיקת מבחן אוראז. במידה ותורפות אלו לא הופסקו, מומלץ לקחת במקום או בתוספת לבדיקת אוראז מהיר גם ביופסיות לבדיקה היסטולוגית לגילוי נוכחות של ה-P.

בין השיטות הלא פולשניות, שתי השיטות המקובלות ביותר הן: בדיקת הנשיפה וגילוי אנטיגן בצואה. שתי השיטות הללו אמינות גם לשם גילוי החיידק וגם לווידוי ארדיקציה של החיידק. מאחר וגם בבדיקות אלו שימוש באנטיביוטיקה ו-PPI יכולים להביא לתוצאות שליליות מזויפות, הרי שמומלץ להפסיק PPI ל-7-14 ימים לפני הבדיקה ואנטיביוטיקה וביסמוט 4 שבועות לפני הבדיקה. נראה שההשפעה של סותרים חומצה שלא מקבוצת PPI על מהימנות בדיקות אלו פחותה הרבה יותר, אך בכל אופן מומלץ להפסיק 24-48 שעות לפני הבדיקה.

מומלץ לוודא ארדיקציה של החיידק אצל כל החולים שטופלו, אך לא בטוח שיש לכך הצדקה רפואית או כלכלית. בכל מקרה, מומלץ לוודא ארדיקציה אצל חולים עם כיב פפטי, חולים דיספפטיים שממשיכים להיות סימפטומטיים למרות הטיפול, חולים עם MALT לימפומה של הקיבה וחולים שעברו כריתת קיבה בגלל קרצינומה.

הליקובקטר פילורי - אספירין/NSAIDs

ה-P. ואספירין/NSAIDs הם גורמי סיכון בלתי תלויים זה בזה להתפתחות כיב פפטי ודימום ממערכת עיכול עליונה²⁰. מנקודת מבט קלינית השאלה שאנו צריכים לענות עליה היא האם חולים עם ה-P. ומטופלים באספירין או NSAIDs נמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח סיבוכים גסטרואינטסטינליים בקיבה. במידה וזה אכן כך, ארדיקציה של החיידק לפני או במקביל לטיפול יכולה להקטין תופעות לוואי ואולי אף לשמש כטיפול תחליפי לסותרים חומצה, למנוע התפתחות גסטריטיס אטרופית הקשורה בטיפול ממושך של PPI ולהביא גם לחסכון כלכלי משמעותי. מובן מאליו שנתונים אלו מקבלים משמעות גדולה הרבה יותר באזורים עם שכיחות גבוהה של ה-P. כיום אין נתונים המצדיקים ארדיקציה של ה-P. אצל חולים לפני התחלת טיפול באספירין. טרם פורסמו גם עבודות על ההשפעה של ה-P. על החולים המטופלים בשילוב של אספירין ופלבקס.

Lanas וחב' הראו שה-P. הוא גורם סיכון בלתי תלוי לדמם מדריק עיכול עליונה אצל חולים המטופלים במינון נמוך של אספירין²¹.

Chan וחב' השוו את היעילות של טיפול באומפרוזול לעומת ארדיקציה של ה.פ. אצל חולים שטופלו באספירין ודיממו ממערכת העיכול העליונה. בסוף המעקב, שיעור הישנות הדימום היה זהה אצל שתי הקבוצות. המסקנה הייתה שארדיקציה של ה.פ. הייתה יעילה במניעת דימום חוזר כמו טיפול קבוע באומפרוזול²². באותה העבודה התוצאות הראו גם יתרון ברור לטיפול מניעתי באומפרוזול אצל חולים שטופלו בנפרוקסן בהשוואה לאלו שטופלו בארדיקציה של ה.פ. תוצאות דומות נתקבלו אצל חולים עם מחלות ראומטיות שטופלו ב-NSAIDs²³. ניתן לסכם ולומר שארדיקציה של ה.פ. אצל חולים המשתמשים ב-NSAIDs באופן כרוני, יכולה להקטין סיכויים, אך לא למנוע אותם לחלוטין. כל החולים שדיממו תחת טיפול של NSAIDs צריכים לעבור ארדיקציה של ה.פ. במידה ונמצאו חיוביים. אם הדימום היה על רקע טיפול באספירין בלבד, ייתכן וארדיקציה של החיידק יכולה למנוע טיפול כרוני ב-PPI למרות שההחלטה תלויה בנסיבות הקליניות המיוחדות של כל חולה. במידה והדימום היה על רקע שימוש ב-NSAIDs, יש צורך בטיפול מניעתי ב-PPI²⁴.

הליקובקטר פילורי ו-[GERD] Gastro Esophageal Reflux Disease

חוקרים רבים ניסו במשך השנים לקשור בין ה.פ. ל-GERD. ידוע שזיהום ב-ה.פ. גורם לצורות ודרגות שונות של דלקת בקיבה ומלווה בחומציות שונה בקיבה. חולים עם דלקת משמעותית באנטרום שיש להם הפרשת יתר של חומצה, יפתחו כיב תריסריון ומגנר, חולים שהדלקת העיקרית שלהם בגוף הקיבה או בכל הקיבה, או רמת החומציות שלהם בקיבה תהיה דווקא נמוכה יותר. חולים אלו יפתחו גסטריטיס אטרופית וסרטן קיבה. מכאן נבעה ההנחה שחולים עם החוזר ושטי קיבתי וזיהום ב-ה.פ. שמשתמשים לקבוצה הראשונה יסבלו מסימנים של GERD בגלל חומציות היתר שלהם. כשהנחה זו לא הוכחה בעבודות שונות, הועלתה טענה אחרת שייתכן וארדיקציה של ה.פ. תביא להחמרה של GERD אצל החולים עם הפרשת חומצה נמוכה מאחר ולאחר ארדיקציה רירית הקיבה תחזור להפריש כמויות רגילות או מוגברות של חומצה שיתבטאו בהחמרה ה-GERD²⁵. Raghunath וחב' פרסמו לפני מספר שנים סקירה נרחבת של העבודות שפורסמו בסוגיה זו ומסקנתם הייתה ש-ה.פ. אינו קשור ל-GERD. יתרה מכך, ארדיקציה של ה.פ. אינה מעלה את הסיכון להתפתחות GERD וגם לא להחמרה של GERD אצל חולים שסבלו מכך לפני ארדיקציה של החיידק²⁶. זוהי גם ההמלצה של שתי הקבוצות, ממסטרטיסט והקולג' האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה

שפורסמו בשנה שעברה^{27,28}. סקירה שפורסמה רק לפני מספר חודשים על ידי Rokkas וחב' חזקה עוד יותר את חוסר הקשר בין ה.פ. ל-GERD. סקירה זו הראתה שיש קשר הפוך ומשמעותי בין ה.פ. לבין ושט ע"ש ברט וגם אדנוקרצינומה של הוושט²⁸. כידוע, שתי המחלות הללו קשורות באופן ישיר ל-GERD והעובדה שלא רק שאין קשר ביניהן ל-ה.פ. אלא קיים קשר הפוך, מחלישה מאד את הטענה בדבר ההקשר בין GERD לחיידק. אחד ההסברים שהוצעו לאחרונה לתוצאות הסותרות לגבי הקשר בין ה.פ. ו-GERD הוא התיאוריה של Mc-coll על מורח-מערב הטוענת ש-ה.פ. מונע התפתחות GERD במזרח אך לא במערב²⁹. נראה שבכל אופן כדאי להפסיק את הטעות הנפוצה ולייחס GERD ל-ה.פ. ולפתח ציפיות שוא אצל החולים שארדיקציה היא התרופה לסבלם. נקודה אחרת שהועלתה על ידי קבוצת מסטריסט היא השימוש הכרוני של PPI אצל חולים עם ה.פ. ו-GERD. ידוע ששימוש ממושך ב-PPI משנה את צורת הדלקת בקיבה מדלקת עיקרית באנטרום לדלקת עיקרית בגוף הקיבה שכזכור מובילה לגסטריטיס אטרופית. לכן, מומלץ לעשות ארדיקציה של החיידק כדי למנוע מעבר מסוג דלקת אחת שפירה לסוג דלקת שמעלה את הסיכון לסרטן קיבה³⁰.

הליקובקטר ודיספסיה פונקציונלית [Functional dyspepsia]

קבוצת מסטריסט ממליצה לאחרונה על הגישה של "בדוק וטפל" (Test and treat) אצל חולים עם דיספסיה מתחת לגיל 45³¹. התועלת של ארדיקציה של ה.פ. אצל חולים עם דיספסיה פונקציונלית היא קטנה ומגיעה לכדי 5%^{31,32}. עדיין, הגישה המקובלת, בעיקר באזורים עם שכיחות גבוהה של החיידק כמו בישראל, היא לנסות לעשות ארדיקציה. ההנחה המובילה גישה זו היא שמעבר לטיפול בדיספסיה, אנו נמנע התפתחות כיב פפטי בכ-10% מהחולים ואף סרטן קיבה בכ-1% מהחולים.

הליקובקטר פילורי ומחלות שאינן קשורות למערכת העיכול

חוקרים רבים מנסים שנים לקשור את ה.פ. למחלות שונות כמו אורטיקריה, מיגרנה, מחלת לב איסכמית וכו' שהן מחלות מחוץ למערכת העיכול. בשלב זה נמצא קשר בין ה.פ. ושתי מחלות בלבד שאינן קשורות למערכת העיכול. אלו הן: אנמיה מחוסרת ברזל ו-ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). לכן, מומלץ לעשות ארדיקציה לכל החולים עם ITP ולכל החולים עם אנמיה מחוסרת ברזל. חשוב לציין שנוכחות אנמיה מחוסרת ברזל ו-ה.פ. אינה

פותרת את החולה מלעבור ברור אנמיה. הכוונה היא ש-ה.פ. יכולה להיות הסיבה לאנמיה רק באותם מקרים שלא נמצאה סיבה אחרת לאחר ברור^{27,28}.

טיפול

השאלה הראשונה שעולה בהקשר זה היא במי צריך לטפל? מאחר ומדובר בחיידק שתואר כקרצינוגן עוד בשנת 1994, ישנם עדיין הסבורים שכדאי לבדוק את כל האוכלוסייה ולעשות ארדיקציה אצל אלו שנמצאו חיוביים. למרות זאת, גישה זו אינה מקובלת אצל רוב החוקרים וההמלצה היא לבדוק ולטפל בחיידק אצל חולים עם האבחנות הבאות: כיב פפטי בתריסריון או בקיבה (פעיל או בעבר), גסטריטיס אטרופית, מלטומה, לאחר ניתוח בגלל סרטן קיבה, קרובים מדרגה ראשונה של חולי סרטן קיבה, דיספסיה פונקציונלית, שימוש ממושך ב-PPI, שימוש ממושך ב-NSAIDs, אנמיה מחוסרת ברזל מסיבה לא ידועה, ITP ולבסוף חולים עם ה.פ., ללא קשר לאינדיקציה שבגללה הם נבדקו, וזאת לאחר התייעצות עם הרופא המטפל.

הטיפול הראשוני ב-ה.פ. המומלץ הוא טיפול משולש הכולל PPI, קלריתרומיצין ואמוקסיצילין או מטרונידזול למשך 14 ימים. בגלל אחוזי העמידות הגבוהים יותר למטרונידזול (25%-37%) העדיפות היא לקלריתרומיצין (עמידות: 10%-13%)^{33,34}. לחילופין, ניתן לטפל בטיפול מרובע הכולל PPI, ביסמוט, טבציקלין ומטרונידזול למשך 10-14 ימים. טיפול רציף, (sequential therapy) שתוצאות הארדיקציה שלו טובות יותר מאשר הטיפול המשולש, כולל אמוקסיצילין ו-PPI למשך 5 ימים שבהמשכו החולה מקבל קלריתרומיצין, טינידזול ו-PPI ל-5 ימים נוספים. טיפול זה יכול לשמש כטיפול ראשוני, אך טרם נעשו עבודות להערכת יעילותו של טיפול זה בארה"ב וגם לא בישראל. הוויכוח לגבי משך הטיפול המשולש לא בא על פתורו גם בהמלצות הנוכחיות. קבוצת מסטריסט מציינת אף היא שהטיפול במשך 14 ימים יעיל בכ-7%-17% יותר מאשר טיפול של 7 ימים. אולם, מאחר ומספר עבודות בעיקר מאירופה, הראו שההבדל בין טיפול למשך שבוע לעומת שבועיים אינו מאד משמעותי, המלצות מסטריסט מאפשרות לטפל במשך שבוע בהסתמך על מחקרים השוואתיים מקומיים. בהעדר מחקר השוואתי כזה בארץ, הרי שאין לנו את היכולת להמליץ על משך הטיפול המומלץ בישראל. במטרה להעלות את ההיענות לטיפול ולהקטין עלויות כלכליות, רופאים רבים נוקטים בפשרה ומטפלים במשך 10 ימים. עובדה זו באה לידי ביטוי גם בהמלצות של הקבוצה האמריקאית שממליצה על טיפול במשך 10-14 ימים.

מהו הטיפול המומלץ לחולה שנכשל בטיפול

המשולש? טעות נפוצה היא לחזור על הטיפול המשולש הלא יעיל וכדאי מאוד להימנע מכך. הטיפול המומלץ במקרים אלו הוא טיפול מרובע על בסיס ביסמוט בתוספת PPI ושתי אנטיביוטיקות שלא נרשמו בטיפול המשולש הקודם. משך הטיפול המועדף הוא בין 7-14 ימים. בשנים האחרונות פורסמו עבודות עם שילובים שונים במטרה למצוא טיפול קל ויעיל יותר מאשר הטיפול המרובע. מבין הטיפולים הללו שניים נראים כמבטיחים יותר: א. שילוב של לבופלוקסצין + מוקסיפן + PPI. המינן המומלץ של הלבופלוקסצין ומשך הטיפול משתנה בעבודות שפורסמו ונע בין 500 מ"ג ליום ל-1000 מ"ג ליום למשך 10-17 ימים. יש לציין ששתי עבודות סקירה שפורסמו ב-2006 הראו שטיפול משולש הכולל לבופלוקסצין, כקו טיפול שני, יעיל יותר מהטיפול המרובע עם פחות תופעות לוואי. ב. ריפמבוטין+מוקסיפן+PPI. ריפמבוטין היא אנטיביוטיקה שימושית בשחפת וניתנת במינן של 150 מ"ג ליום פעמיים ביום. תופעות הלוואי העיקריות שלה הן פריחה, תופעות במערכת העיכול כמו בחילה, דיספסיה, הקאות ושלשול.

הליקובקטר פילורי פרוביוטיקה

הרציונל להוסיף פרוביוטיקה לטיפול ב-H. P. נבע משני טעמים: א. להעלות את אחוזי הארדיקציה ב. להפחית תופעות לוואי הקשורות בטיפול האנטיביוטי. כבר לפני כעשור פורסמו עבודות על ההשפעה האנטימיקרוביאלית של פרוביוטיקה מסוימים, כמו *Lactobacillus spp*. על H. P. in vivo ו-in vitro. עד עתה עבודות שונות לא הצליחו להראות שטיפול פרוביוטי לבדו יכול להביא לארדיקציה של H. P.³⁵ לעומת זאת, המסקנה מסקירה גדולה שפורסמה על ידי Tong וחב' על ההשפעה של פרוביוטיקה בארדיקציה של H. P., הראתה שתוספת פרוביוטיקה יכולה לשפר אחוזי ארדיקציה (83.6% לעומת 74.8%) וכן להפחית תופעות לוואי - בעיקר שלשול בצורה משמעותית (24.7% לעומת 38.5%).³⁶ עבודה אחרת ייחסה את השיפור בארדיקציה דווקא ללקטופרין, גליקופרוטאין רב תכליתי הקושר ברזל ובעל

תכונות אנטימיקרוביאליות רבות ונמצא בהפרשות מוקוזליות כמו רוק, דמעות, מרה וכן מופרש על ידי הלב. במקביל, הפחתת תופעות הלוואי כתוצאה מהטיפול נרשמה לזכותה של הפרוביוטיקה.³⁷

סיכום

חיידק המאה ה-20 - הליקובקטר פילורי - הביא למהפכה בהבנה ובגישה הטיפולית לכיב פפטי ולקשר בין דלקת כרונית על רקע זיהום חיידקי והתפתחות מחלות ממאירות בקיבה. אנו כקלינאים מחויבים להמשיך ולהתעדכן בגילויים החדשים לגבי פעילותו של הליקובקטר פילורי, אך אולי חשוב יותר להמשיך וליישם את ההמלצות הקליניות אצל החולים שלנו.

ד"ר חיים שירין, מנהל היחידה

הגסטרואנטרולוגית ביה"ח השרון, מערך

גסטרואנטרולוגי מרכז רפואי רבין, פתח-תקוה

.....(רשימת מקורות).....

- Sobala G.M. et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32;1415-1418:1991.
- Eaton K.A. et al. Essential role of urease in the pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 59;2470-2475:1991.
- Andersen L.P. Colonization and infection by *Helicobacter pylori* in humans. *Helicobacter* 12(Suppl.2);12-15:2007.
- Van de Bovenkamp J.H. et al. The MUC5AC glycoprotein is the primary receptor for *Helicobacter pylori* in the human stomach. *Helicobacter* 8;521-532:2003.
- Velin D. et al. Immunology of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 73;116-123:2006.
- Nagai S. et al. Role of Peyer's patches in the induction of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *PNAS* 104;8971-8976:2007.
- Harris P.R. et al. *Helicobacter pylori* in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology* 134;491-499:2008.
- Necchi V. et al. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, pre-neoplastic lesions, and cancer by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 132;1009-1023:2007.
- Go M.F. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (Suppl.1);3-15:2002.
- Lehours P et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 12 (Suppl. 1);1-3:2007.
- Delpont W. et al. A population genetics pedigree perspective on the transmission of *Helicobacter pylori*. *Genetics* 174;2107-2118:2006.
- Amieva M. R. et al. Host bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 134;306-232:2008.
- Maeda S. et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 12 (Suppl. 1);10-14:2007.
- Yao Y. et al. Demonstration and characterization of mutations induced by *Helicobacter pylori* organism in gastric epithelial cells. *Helicobacter* 11;272-286:2006.
- McCaig C. et al. The role of matrix metalloproteinase-7 in refeeding the gastric microenvironment in response to *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 130;1754-1763:2006.
- Kuipers E.J. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 13;3-11:1999.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 19(Suppl 1);37-43:1995.
- You W.C. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Ins* 98;974-983:2006.
- Raderer M. et al. Successful antibiotic treatment of *H. pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 55;616-618:2006.
- Huang J.Q. et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet* 359;14-22:2002.
- Lanas A. et al. *Helicobacter pylori* increase the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 16;779-786:2002.
- Chan F.K. et al. Prevention recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low dose aspirin and naproxen. *N Engl J Med* 344;967-973:2001.
- Bannwarth B. et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the occurrence of gastrointestinal events in patients treated with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs combined with omeprazole. *J Rheumatol* 29;1975-1980:2002.
- Malfertheiner P. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 56;772-781:2007.
- Pandolfino J.E. et al. *H. pylori* and GERD: Is less more? *Am J Gastroenterol* 99;1222-1225:2004.
- Raghunath A. et al. Systematic review: The effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-esophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 20;733-744:2004.
- Chey W.D. et al. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102;1-18:2007.
- Rokkas T. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5;1413-1417:2007.
- McColl E.L.M. *Helicobacter pylori* and esophageal cancer - not always protective. *Gut* 2007;56:457-9.
- Shenk B. E. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 46;615-621:2000.
- Moayyedi P. et al. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 341;1106-1111:1999.
- Moayyedi P. et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 98;2621-2626:2003.
- Meyer J. M. et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. *Ann Intern Med* 136;13-24:2002.
- Duck W. M. et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori* infected persons, United States. *Emerg Infect Dis* 10;1088-1094:2004.
- Lesbros-Pantoflickova D et al. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 137;812S-818S:2007.
- Tong J.L. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 25;155-168:2007.
- Nicola de Bortoli et al. *Helicobacter pylori* eradication: A randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 102;1-6:2007.

דלקת לבלב תורשתית

מחקר ישראלי רב מרכזים בדק את הקשר בין פגם
בתפקוד CFTR לבין דלקת לבלב חוזרת

ד"ר מיכאל וילשנסקי

דלקת לבלב תורשתית (Hereditary HP pancreatitis) הינה גורם נדיר לדלקת לבלב כרונית ותוארה לראשונה על ידי קומפורט וסטיינברג בשנת 1952¹. ההיפותזה הראשונית שלהם שאושרה, קבעה כי ההורשה הייתה אוטוזומלית דומיננטית בעלת חדירות חלקית².

מאפיינים קליניים

גברים ונשים מושפעים באופן שווה על ידי ה-HP. התסמינים מתחילים בדרך כלל אחרי גיל 10, ועד לגיל 20 מאובחנים 75% מהמקרים, תוך הופעת התקפים חוזרים של דלקת הבלב, כשבין ההתקפות לא מופיעים תסמינים. ככל שהמחלה מתפתחת, התסמינים דומים לאלה של דלקת לבלב כרונית. הרמייה (אולטרה סאונד או CT) עשויה להראות לבלב מכוער ופיברוטי, לעיתים קרובות מופיעות אבנים, וצניור הבלב הראשי עשוי להיות מורחב. לא ניתן להבחין בין HP לבין צורות אחרות של דלקת לבלב כרונית בבריקת [Endoscopic retrograde ERCP - cholangiopancreatography] בדיקת צנתור של דרכי הבלב.

טיפול

הטיפול בהתקפים חריפים דומה לטיפול בהתקפי דלקת לבלב חמורה. ספינקטרוטומיה אנדוסקופית עשויה להקל על חסימה דיסטלית ולהביא לשחרור אבנים. חולים רבים עוברים כריתת לבלב לטיפול בכאב וב-25% מהמקרים מתפתחת סוכרת. ב-50% מהמקרים מופיעה אי ספיקה בעקבות כשל לבלב אקסו קריני וכן קיים קשר מובהק להתפתחות אדנוקרצינומה של הבלב.



בשנת 1996, מצאו Le Bodie וחבריו קשר בין HP לבין חזרוע הארוכה בכרומוזום 7 (7q35), באבחון באמצעות תאחיזה על ידי סמנים מיקרו לוויינים [microsatellites] הם רצפים קצרים של DNA החוזרים על עצמם בתוך מולקולת ה-DNA [במשפחה צרפתית³ Whitcomb וחבריו זיהו את הפגם הגנטי הראשון בגן לטריפסינוגן קטיוני (PRSS1) שהיה מוטציה R122H המביאה להחלפה בחומצות אמינו תוך שפעול עצמי מוגבר בטריפסינוגן. לפיכך, בולמת מוטציה זו אוטוליהז [עיכול עצמי של רקמה על ידי אנזימים המצויים בה] ומביאה בסופו של דבר לפעילות בלתי פוסקת של טריפסין⁴. מוטציות אחרות בגן זה וזהו זה מכבר, והבולטות שבהן היו K23R, N291, A16V, D22G. מחקר שנערך בקרב 43 מטופלים בצפון אמריקה הראה כי המוטציה R122H הייתה אנרסית יותר⁵.

מחקר עכשווי שנערך בקרב 418 מטופלים מ-112 משפחות ש-14 מדינת באיוופה, הגיע לתוצאות הבאות: 75% היו נשאים ל-N291/R122H כשהגיל הממוצע להתקף הראשון היה 10 שנים. הסיכון המצטבר לכשל אקסוקריני בגיל 50 היה 37%, לכשל אנדוקריני 50% וסיכון של 17.5% לכריתת כבד לצורך טיפול ככאב. הסיכון המצטבר לטרטן הלבלב היה גבוה בגיל 50, אך גבר בצורה ניכרת לאחר גיל זה⁶. השפעת המוטציות על גן מפרשי בלבלב ומעכב טריפסין (PSTI) pancreatic secretory trypsin inhibitor הידוע כמעכב לסרין פרוטאז קאזאלי מסוג 1 [Kazal type 1 serine protease inhibitor (SPINK1)]¹, גן הגורם לדלקת בלבלב, פורסמו בשנת 2000⁷ (וויט ה', Nature Gen). PSTI/SPINK1 הוא מעכב טריפסין עיקרי בלבלב, ומסותנו בתאים האצניניים. הוא מעכב פעילות טריפסין על ידי קישור לאתר הקטליטי. הגן ממקם על כרומוזום⁵. מוטציות של PSTI/SPINK1 תורמות להתפתחות HP. המוטציה העיקרית הגורמת למחלה היא N34S, ולרוב היא גורמת למחלה כאשר היא מופיעה בצורה הומוזיגוטית וכך, בניגוד למוטציות אחרות של הגן לטריפסינוגן קטיוני, מדובר בהורשה רצסיבית. עם זאת, מוטציות ב-SPINK1 עשויות להוות גורמי

מודיפיקציה למחלה, שכן המוטציה N34S שכיחה יותר לעומת שכיחות דלקת בלבלב כרונית. מוטציות ב-SPINK1 חשוכות כסוג נדיר של דלקת בלבלב המכונה tropical calcific pancreatitis, מחלה הקשורה בתת תזונה במדינות אפרי-אסיאניות ומאופיינת בהתפרצות בגיל צעיר, ובצברים משפחתיים של דלקת בלבלב כרונית.

ציסטיק פיברוזיס ודלקת בלבלב חוזרת

ציסטיק פיברוזיס (CF) היא המחלה הנפוצה ביותר של הלבלב המועברת בתורשה. מאפיינים טיפוסיים של CF כוללים מחלת ריאות חסימתית מתקדמת, אי ספיקה אקסוקרינית של הלבלב, ואין אונות בגברים. CF הינה מחלה אוטוזומלית רצסיבית הנגרמת כתוצאה ממוטציות בגן CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator gene) שעל גבי כרומוזום 7. חלבון ה-CFTR (וסת הולכה טרנסממברני של ציסטיק פיברוזיס) נמצא במשטח האפיתליאלי של תאי צינור הלבלב, ותפקידו הוא ויסות ביקרונט ונוזל הפרשה. בשנת 1998, דיווחו שתי קבוצות על קשר חזק בין מוטציות ב-CFTR לבין דלקת בלבלב אידיופטית כרונית (ICP, idiopathic chronic pancreatitis)^{8,9}. מחקרים נוספים שנערכו בארה"ב ובצרפת הראו כי הסיכון ל-ICP גדל לפחות פי 6 כאשר קיימת מוטציה ל-CFTR. סיכון זה גדל עוד יותר כאשר האדם הוא גם נשא למוטציה ל-PSTI¹⁰. לאחרונה, השלמנו מחקר ישראלי רב מרכזים לגבי הקשרים בין אנורמליות בתפקוד CFTR לבין דלקת בלבלב חוזרת. מטופלים שסבלו מדלקת בלבלב אידיופטית הופנו מהמרכזים בישראל לבדיקות אלקטרו פיזיולוגיות שכללו בדיקות זיעה ובדיקות פוטנציאל הממברנה בריית האף (NPD nasal potential difference), המודדת את פעילות CFTR¹¹. מוטציות ל-PRSS1 ול-SPINK1 נמדדו בכל המטופלים על ידי ד"ר איאן אליס בליברפול. סה"כ נבדקו 33 מטופלים [18 מתוכם גברים] בגילאים 12±20, שסבלו מדלקות בלבלב חוזרות. 3 מתוכם סבלו מאסטהמה קלה ואחד מהם סבל מדלקת כיבית בכרכשת (ulcerative

colitis). לא הייתה היסטוריה משפחתית של CF. לכל המטופלים הייתה בדיקת ספירומטריה [מדידת כושר-נשימה, מדידת קיבולת הריאות] תקינה, ותריביות כיח תקינות. לכל המטופלים הייתה הדמיה נורמאלית של צינור הלבלב על ידי ERCP או MRCP (Magnetic Resonance Cholangio pancreatography), בדיקת MRI מיוחדת, המאפשרת לזהות את צינורות המרה ואבנים בתוכן. אף אחד מבין המטופלים לא סבל מאי ספיקת בלבלב. ערכי כלורידים ממוצעים של זיעה היו 14 ± 41 meq/L [טווח 18-66]. NPD היה פתולוגי ב-7 מטופלים. פוטנציאל בזלי ממוצע [PD] ב-7 מטופלים היה -33 ± 13 mV, ולא הייתה תגובה אנורמלית לתמיסות איזופורטורנול ולתמיסות ללא כלוריד. לא היה הבדל בריכוז כלוריד בזיעה בין שתי הקבוצות. אנליזה לגילוי מוטציות הראתה בשלושה מטופלים עם NPD אנורמלי, ואלל אחד W1282X/--- ו-W1282X/5T, D1152H/5T בשלושה מטופלים עם NPD אנורמלי, ואלל אחד W1282X נמצא במטופל אחד עם NPD נורמלי. לא נמצאו מוטציות ב-PRSS1 וב-SPINK1. בסדרה זו, ל-21% מבין המטופלים הסובלים מדלקת בלבלב חוזרת היו אנורמליות בתפקוד CFTR. למטופלים הסובלים מדלקת בלבלב אידיופטית, נדרשת בדיקת תפקוד CFTR.

מאז פרסום מאמר זה, התחלנו בשיתוף פעולה חדש עם ד"ר פיליפ רוזניוסקי בפריז, ועם 20 מטופלים הסובלים מדלקת בלבלב כרונית או חוזרת שהופנו ממרכזים ישראליים, וילדה בת 5 לה יש מוטציות R122H, ודרוש לה סטנט לתעלת הלבלב. סבה של הילדה מצד אימה סובל מדלקת בלבלב חוזרת. לסיכום, מוטציות ב-PRSS1 וב-SPINK1 מובילות לחוסר איוון בין פרוטאזות לבין מעכביהן בפרנכימה של הלבלב, דבר המביא להמרה לא מתאימה של זימוגנים [חומר ההופך לאנזים] בלבלב לאנזימים פעילים המבצעים עיכול עצמוני וגורמים לדלקת. מוטציות ב-CFTR עשויות להפר את האיוון העדין המאפשר שפעול אנזימי בלבלב.

ד"ר מיכאל וילשנסקי, מנהל היחידה

לגסטרואנטרולוגיה ילדים, אגף ילדים, ביה"ח הדסה, ירושלים

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21 (1) 54-63.
2. Le Bodie L, Schnee M, Georgelin T et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41 (7) 1504-10.
3. Le Bodie L, Bignon JD, Raguene O et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996;5 (4) 549-54.
4. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;549-54.
5. Gorry MC, Garbbaizedeh D, Furey W et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1063-1068.
6. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastro and Hepatol* 2004;2:252-261
7. Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine

protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213-216.

8. Sharer N, Schwartz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:645-652.
9. Cohn JA, Friedman K, Noone P et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:653-658.
10. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001;121:1310-1319.
11. Segal I, Yaakov Y, Adler SN, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Ion Channel Function Testing in Recurrent Acute Pancreatitis (Accepted J of Clinical Gastroenterology)

[רשימת מקורות]