

מחלות מעי דלקתיות

מאת

פרופ' מרב לידר

מנהלת היחידה הראומטולוגית במרכז הרפואי שיבא

ינואר 2020~

מעורבות מפרקים קיימת ב- 20%-30% מהחולים עם מחלות מעי דלקתיות (inflammatory bowel diseases [IBD]) והיא הביטוי השכיח ביותר שלהן מחוץ למעי.

מעורבות המפרקים מחולקת למעורבות אקסיאלית ופריפרית. המעורבות האקסיאלית עשויה להתבטא עם סקרואילאיטיס ותמונה אופיינית של דלקת חוליות מקשחת (ankylosing spondylitis) בעוד שהמעורבות הפריפרית מחולקת לאוליגו (סוג 1) או פולי-ארטיקולרית (סוג 2).

מעורבות אקסיאלית קיימת ב- 15% מחולי IBD והיא שכיחה יותר בקרב חולי קרוהן (CD) לעומת חולי אולצרטיב קוליטיס (UC). מעורבות מפרקים פריפרית אף היא שכיחה יותר בחולי CD (20%) לעומת חולי UC (10%). המעורבות הפריפרית האוליגוארטיקולרית נפוצה יותר בקרב חולי IBD (~15%) לעומת המעורבות הפוליארטיקולרית (~2.5%).

מעורבות המעי מקדימה את מעורבות המפרקים ב- 80% מהמקרים. למרות זאת, ועל אף השימוש הנרחב בקריטריוני ה-

ASAS (assessment of spondyloarthritis international) society, בהם נוכחות של IBD הינה קריטריון אבחנתי, הרי שהאיחור באבחנה של מעורבות המפרקים ב- IBD נותר ארוך למדי (איחור ממוצע של 8-11 שנים).

גורמי הסיכון למעורבות מפרקים בקרב חולי IBD הם מחלה פעילה, סיפור משפחתי של IBD, כריתת אפנדיקס, עישון וביטויים נוספים של המחלה מחוץ למעי כאריטמה נודוזום או פיודרמה גנגרנוזום למשל. החריג הידוע הוא כי מעורבות השלד האקסיאלי אינה קשורה במידת פעילות המחלה במעי.

בהקשר של UC, פרוקטיטיס בלבד לרב אינו מלווה במחלת מפרקים בעוד שמעורבות של קולון הינה גורם סיכון משמעותי יותר לארטריטיס מאשר מעורבות של המעי הדק.

חשוב לציין כי חולי IBD יכולים לבטא תסמינים חלקיים של ספונדילוארטרופתיה כאנטזיטיס או פציאיטיס פלנטרית, גם מבלי למלא הקריטריונים המלאים לספונדילוארטרופתיה.

על מנת שלא לפספס אבחנה של IBD, הראומטולוג צריך לברר עם המטופל תסמינים של כאבי בטן, ירידה במשקל ודם בצואה וכן לשאול לגבי נוכחות של אבצסים פרי-אנליים ואפטות בפה. חום ואנמיה משמעותית במעבדה גם הם דגלים אדומים המחייבים בירור.

כיצד נטפל במחלה המפרקית של חולה IBD?

הטיפול במחלה אקסיאלית: ככלל, השימוש ב- NSAIDS אינו מומלץ בחולי IBD בשל החשש מהחמרת המחלה במעי. כשמחלת המעי ברמיסיה ויש התקלחות של מחלת המפרקים ניתן לשקול שימוש קצר טווח (>15 יום) ב- selective COX 2 inhibitors. סלזופירין, מתוטרקסט וסטרואידים אינם יעילים לטיפול במחלה

האקסיאלית ועל כן במקרים אלה מומלץ להתקדם ללא דיחוי לטיפול בבולמי TNF. למעשה, כל בולמי ה-TNF, למעט etanercept, מקובלים כטיפול במחלה האקסיאלית הנלווית ל-IBD, מתוך היקש של יעילותם ב-ankylosing spondylitis. עם זאת, חשוב לציין כי רק nfliximab ו-adalimumab רשומים לטיפול הן ב-CD והן ב-UC. פעמים רבות יש צורך בהעלאת המינון, הגדלת התדירות או תוספת של תיופורין לבולם ה-TNF על מנת לשמור על יעילות התרופה.

הטיפול במחלת מפרקים פריפריית: המגבלה לגבי השימוש ב-NSAIDs חלה גם במקרים אלה. השימוש במתוטרקסט או סלזופירין מקובל ונחשב יעיל לטיפול בהיבטים המפרקיים, אם כי ללא ביסוס מדעי ברור. מבחינת המעי, תיופורינים, מקובלים לשמירה על רמיסיה ב-UC והן תיופורינים והן מתוטרקסט יעילים בהקשר זה בחולי CD.

האופציות הטיפוליות בחולי IBD עם מחלה מפרקית שנכשלו על טיפול בבולם TNF:

1. החלפת הטיפול לבולם TNF אחר – למעשה, עד לשנים האחרונות זו היתה האופציה היחידה והמקובלת. כך חולה שהחל טיפול באינפליקסימאב הועבר לטיפול באדלימומאב. אופציה זו עדיין קיימת והיא ככל הנראה האופציה העדיפה עקב היעילות המוכחת של בולמי TNF אלה בטיפול במחלת המעי ובטיפול בביטויים האקסיאליים והפריפריים של הספונדילוארטורפתיות. השימוש ב-golimumab ב-UC מבוסס על RCT וזהו טיפול רשום בעוד שהטיפול ב-CD מבוסס על ניסיון מתיאורי מקרה בלבד. Certolizumab לעומתו, רשומה רק לטיפול בחולי CD.
2. טיפול ב-ustekinumab – נוגדן מונוקלונלי זה כנגד יחידת ה-p40 המשותפת ל-IL12 ול-IL-23 הוכח כיעיל בקרב חולי קרוהן עם 50% רמיסיה ב-44 שבועות לעומת 35% רמיסיה בקרב מטופלי הפלצבו 27959607. אמנם אין נתונים ישירים לגבי יעילות התרופה על המחלה

המפרקית בקרב חולי IBD, אך יעילותה בדלקת מפרקים פסוריאטית שהינה הפרוטוטיפ של ספונדילוארטרופתיה פריפרית, מוכחת. לעומת זאת, ustekinumab לא נמצא יעיל במחקרי פאזה 3 ב- radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis ועל כן הסבירות כי תמצא יעילות בטיפול המחלקה אקסיאלית נלווית ל- IBD, נמוכה. במועד כתיבת תקציר זה ustekinumab רשום רק לטיפול ב- CD אך לאחרונה הושלם מחקר שבדק גם את יעילותו בחולי UC. אמנם התוצאות היו פחות מרשימות מתוצאות הטיפול ב- vedolizumab (כ- 40% רמיסיה ב- 44 שבועות על ustekinumab לעומת 24% על פלצבו) אך המחקר אפשר להכליל גם חולים שנכשלו על שתי תרופות ביולוגיות משני מנגנונים שונים ויש לפרש התוצאות בהתאם.

3. טיפול ב- tofacitinib במינון של 10 מ"ג פעמיים ביום נמצא יעיל בקרב חולי UC עם 40% רמיסיה לאחר שנה של טיפול לעומת 11% בקרב מטופלי הפלצבו.

חשוב לציין כי vedolizumab, שהינו נוגדן מונוקלונלי כנגד $\alpha 4\beta 7$ integrin, המונע הגעה של לימפוציטים למעי, הינו תרופה יעילה הן ב- UC ובן ב- CD, הן בחולים שנכשלו על טיפול בבולמי TNF והן בחולים נאיבים לטיפול בבולמי TNF. לרע המזל, תרופה זו נטולת השפעה על הביטויים המפרקיים של IBD.

סיכום התרופות והאינדיקציה שלהן בהקשר של מחלת המעי ומחלת המפרקים מובא בטבלה להלן:

עם CD מעורבות מפרקים פריפריית	CD עם מעורבות מפרקים אקסיאלית	CD	עם UC מעורבות מפרקים פריפריית	UC עם מעורבות מפרקים אקסיאלית	UC	שם התרופה	קבוצה
✓	✓	✓	✓	✓	✓	infliximab	בולמי TNF
✓	✓	✓	✓	✓	✓	adalimumab	
*✓	*✓	*✓	✓	✓	✓	golimumab	
✓	✓	✓	✗	✗	✗	certolizumab	
✗	✗	✗	✗	✗	✗	etanercept	
✓	✗	✓	**✓	✗	**✓	ustekinumab	בולם IL12/IL23
✗	✗	✗	✓	✓	✓	tofacitinib	מעכב janus kinase
✗	✗	✓	✗	✗	✓	vedolizumab	Anti integrin

*לפי cases series. אין RCT

**עדיין אין רישום

לסיכום, בעידן הנוכחי יש בידינו ארגז תרופות המאפשר לנו לטפל בהיבטים המפרקים הנלווים למחלת מעי דלקתית באופן יעיל. משימתנו המרכזית איפוא, היא להעלות את המודעות לביטויים השונים של מעורבות המפרקים בקרב הגסטרואנטרולוגים ולהשכיל לבחור הטיפול שיהיה יעיל בשני ההיבטים.