

# דלקת מרירה ראשונית: הגישה הטיפולית בעידן המודרני

תקציר:

דלקת מרירה ראשונית היא מחלה אוטואימונית המאופיינת בהרס מתקדם (פרוגרסיבי) של דרכי מרה בתוך הכבד, וכתוצאה מכך גורמת למחלה כוליסטטית כרונית שיכולה להתקדם לצמקת ולכשל הכבד. מחלה זו מופיעה בעיקר בנשים בגיל חדילת אורח ("גיל המעבר") ומאופיינת בעליית אנזימי כבד כוליסטטיים ובנוכחות נוגדן אנטי מטוכדרי סגולי מאוד, המאפשרים לקבוע אבחנה קלה ומהירה, ללא צורך בביופסיה של הכבד. עייפות, גרד ויובש בריריות נחשבים לתסמינים שכיחים, אם כי יותר ממחצית מהחולים הם אי תסמיניים. ההסתמנות הקלינית ומהלך המחלה משתנים ואינם אחידים בין החולים השונים. מאן קיימת חשיבות עליונה בריבוד חולים בהתאם לחומרת המחלה ודרגת הסיכון, אשר מאפשרים בניית תוכנית מעקב וגישה טיפולית מותאמת. חומצה אורסודיאוקסיכולית (ursodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid) נמצאת בשימוש נרחב כטיפול הבחירה בדלקת מרירה ראשונית, והביאה לשינוי משמעותי במהלך הטבעי של המחלה תוך שיפור הפרוגנוזה והפחתת שיעור התמותה. עם זאת, כשליש מהמטופלים אינם מגיבים בצורה מספקת לטיפול זה, ונמצאים בסיכון מוגבר להתקדמות המחלה ולפרוגנוזה עגומה. זיהוי אוכלוסיית חולים זו הוא נקודת מפתח חשובה בטיפול בחולים. בשנתיים האחרונות נוסף למערך הטיפול תכשיר חדש – חומצה אובטיכולית (obticholic acid), כמאושרת כטיפול משולב עם אורסוליט ומכוונת לתת קבוצה של החולים העמידים לטיפול באורסוליט. הוכח כי לטיפול חומצה אבוטיכולית יש השפעה בשיפור המדדים בבדיקות מעבדה ובהפחתת הרמות של אנזימים כוליסטטיים. יחד עם זאת, ההשפעה ארוכת הטווח של הטיפול וההשפעה על איכות החיים נמצאות בשלבי מחקר, והתוצאות עד היום מעודדות. קיימות חלופות טיפול נוספות, אך נדרש מחקר נוסף לאישוש יעילותם של התכשירים בהוריה זו. בסקירה זו מוצגת הגישה הטיפולית בעידן המודרני, תוך פירוט מקיף של ההמלצות העדכניות לסיווג חולים עם דלקת מרירה ראשונית, ניהול הטיפול בהם, ומעקב אחריהם.

פאדי אבו בכר<sup>1</sup>  
סיף אבו מון<sup>1</sup>  
אמיר מרעי<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>מכון גסטרו וכבד, בית חולים הלל יפה, מסונף לפקולטה רפפורט, טכניון, חיפה  
<sup>2</sup>מכון גסטרו, בית חולים אנגלי EMMS, נצרת, מסונף לפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן, רמת גן

מילות מפתח:

דלקת מרירה ראשונית; חומצה אורסודיאוקסיכולית (אורסוליט); חומצה אובטיכולית; כוליסטטיס; השתלת כבד.  
primary biliary cholangitis (PBC); ursodeoxycholic acid (UDCA); obticholic acid (OCA); cholestatic liver disease; liver transplantation.

.KEY WORDS

## הקדמה

איטי, כך שמעבר משלב ראשוני עד לשלבי הלייפת (פיברוזיס) המתקדמים וצמקת הכבד להימשך עשור או שניים. לכן קיים קושי לקבוע באופן מדעי את היעילות של גישות הטיפול השונות ולהתאים את המעקב לחולים, בעיקר ביעדי מטרה ארוכי טווח כמו הצורך בהשתלת כבד או במצב של סכנת חיים. השינויים הפתופיזיולוגיים מתרחשים בקצב שונה בין החולים, ועובדה זו מתורגמת למהלך שונה של מחלה ולהסתמנות פנוטיפית משתנה. לפיכך נדרשים תשומת לב, ניהול ומעקב משתנים וגישה טיפולית מותאמת.

דלקת מרירה ראשונית (דמ"ר<sup>1</sup>) (Primary Biliary Cholangitis – PBC, בעבר צמקת מרירה ראשונית), היא מחלה אוטואימונית כרונית המאופיינת בהרס מתקדם (פרוגרסיבי) של צינורות מרה בתוך הכבד המוביל לכוליסטטיס כרוני [1]. המחלה נדירה, אך לפי המידע האפידמיולוגי מהשנים האחרונות שכיחותה במגמת עלייה גם בישראל וגם בעולם [3,2]. המחלה פורצת בעיקר בנשים בגילים 40–60 שנים, ומאופיינת בעליית אנזימים כוליסטטיים ובנוכחות נוגדן נגד מיטוכונדריה. נוגדן זה הוא סגולי מאוד וברוב החולים מייתר את הצורך בביופסיה לאבחון המחלה [4]. מבחינה קלינית, יותר ממחצית החולים הם אי תסמיניים. תסמינים שכיחים כוללים עייפות וגרד. באופן כללי מאופיינת מחלת דמ"ר במהלך התקדמות

## שלוש המטרות העיקריות בטיפול בחולה דמ"ר

1. דיכוי התהליך הפתוגני, עצירת הרס דרכי המרה ושיפור הכוליסטטיס.
2. טיפול בתסמינים ותופעות מחוץ לכבד.
3. מעקב אחר הלוקים במחלת כבד ומניעת סיבוכיה.

<sup>1</sup>דמ"ר – דלקת מרירה ראשונית

## טיפול סגולי (ספציפי) למחלה ולכולסטיזיס

**במי יש לטפל:** בהתאם לקווים המנחים עדכניים של האיגוד האירופאי לחקר הכבד, יש להתחיל טיפול באורסוליט לכל המטופלים שאובחנו כמקובל בדמ"ר, תוך הבחנה בין דרגות סיכון או דרגות חומרה שונות של המחלה [5]. גישה מעניינת שהוצגה על ידי Tanaka וחב' [6] בחולים בשלבי מחלה מוקדמים (אי תסמיניים, עלייה מתונה של אנזימים כוליסטטיים ודרגת חומרה היסטולוגית קלה), שדחיית הטיפול באוכלוסייה סגולית זו אפשרית ואינה משפיעה על התוצאה הסופית [6]. עם זאת, דרושים מחקרים נוספים כדי לבסס המלצה זו. בנוסף, המידע הקיים מצביע שטיפול ממושך באורסוליט החל משלבי המחלה המוקדמים נחוץ לצורך השגת האפקט החיובי המירבי [7].

### ריבוד חולים לקבוצות סיכון ודירוג חומרת מחלה:

דמ"ר היא מחלה שהטווח שלה רחב. בחלק מהחולים לא ניתן להשיג תגובה טובה לטיפול, וחלק אחר סובל ממחלה מתקדמת גם תחת הטיפול הסטנדרטי עם הסיכון לפתח סיבוכים של מחלת כבד, צורך בהשתלה ותמותה. ניבוי החולים הקשים מאפשר מעקב צמוד יותר והתאמת טיפול מיטבית. גברים בכל גיל ונשים מתחת לגיל 45 שנים בעת האבחון נחשבים לקבוצות סיכון המנבאות כישלון טיפולי באורסוליט [8]. חלק מהמחקרים קבעו שנוכחות תסמינים בעת האבחון מנבאת תגובה פחות טובה לטיפול ופרוגנוזה יותר גרועה, אם כי המידע אינו עקבי. מבחינה מעבדתית, רמות בילירובין ופוספטזה בסיסית (ALP) הוכחו כמנבאי מהלך המחלה והתוצאה הסופית שלה [9]. דרגה היסטולוגית מתקדמת מקושרת עם פרוגנוזה גרועה בדמ"ר [10]. כיום אין המלצה על ביצוע שגרת של ביופסיה באלגוריתם האבחוני. במקביל, השימוש בבדיקת אלסטוגרפיה של הכבד בהקשר זה נמצא במגמת עלייה, והוא הוכח כיעיל בזיהוי חולים עם ליפת או צמקת הכבד, ובניבוי סיבוכי מחלה. כלי זה יכול לשמש למעקב ולהערכת התקדמות מחלה [11]. ניתן להגדיר את חומרת המחלה בעת האבחון לקלה או מתקדמת באמצעות פרמטרים מעבדתיים (בילירובין, פוספטזה בסיסית, אלבומין, טסיות דם), דרגת ליפת באלסטוגרפיה (ערך סף מומלץ 9.6 kPa) וחומרה היסטולוגית (ליפתקלה לעומת ליפת מגשרת או שלבי צמקת, אם בוצעה ביופסיה).

### טיפול בתרופות קו ראשון: חומצה אורסודיאוקסיכולית

(Ursodeoxycholic acid, אורסוליט) היא חומר כימי המצוי באופן טבעי במרה ומהווה חלק זעיר מהרכב המרה (כ-4%). מלבד ההשפעה נוגדת המוות התאי המתוכנת (אפופטוזיס) ונוגדת הדלקת, יש לאורסוליט השפעה מיטיבה על כוליסטזיס [12]. אורסוליט מחליפה חומצות מרה הידרופוביות רעלניות ומגבירה את הפרשתן, ובכך מאפשרת שמירה על הכולנגיוציטים.

כעשרים שנים הייתה אורסוליט החלופה הפרמקולוגית היחידה שאושרה לטיפול בדמ"ר. במחקרים הודגם, כי טיפול באורסוליט הביא לשיפור ביוכימי ולירידה משמעותית באנזימים כוליסטטיים. בנוסף, הוכחה יעילותו של הטיפול בעיבוד ההתקדמות היסטולוגית ובשיפור ההישרדות חופשית מהשתלה [14]. הטיפול באורסוליט הקטין בצורה משמעותית את הסיכון לפיתוח דליות בוושט ומיימת, ואף

הביא לשכיחות פחותה של פיתוח קרצינומה הפטוצולרית [15]. בפועל, המהלך הטבעי של המחלה הושפע רבות בעידן הטיפול באורסוליט.

מידע מצטבר מראה שמתן אורסוליט בשלב מוקדם עם אבחון המחלה מביא להפקת תועלת מירבית. במחקר שנבדקה בו השפעה זו הודגם נתון מדהים, שלפיו שיעור ההישרדות של חולים המטופלים בדרגות מחלה קלות דומה לשיעור באוכלוסייה כללית מותאמת גיל ומין [16]. לאורסוליט פרופיל

בטיחותי מצוין גם בטיפול לטווח ארוך, ועובדה זו מביאה להיענות טובה מצד המטופלים. בהתאם להנחייתם של האיגודים האירופאי והאמריקאי לחקר הכבד קיימת המלצה ברורה להתחלת טיפול באורסוליט במינון 13-15 מ"ג/ק"ג מיד עם האבחנה ולזמן בלתי מוגבל [17,5].

**הערכת תגובה לטיפול:** למרות היעילות הטיפולית וההשפעה החיובית, תגובה חלקית או היעדר תגובה הודגמו בכ-40% מהמטופלים. תגובה לא מספקת לטיפול מקושרת עם הישרדות פחותה משמעותית בהשוואה לאלו שמגיבים לטיפול [18]. זיהוי מטופלים אלו הוא מפתח חשוב בניהול חולים עם דמ"ר, ויש לשאוף לזהותם בהקדם האפשרי להערכת אפשרות שילוב טיפול נוסף. בדיקות מעבדה של אנזימי כבד עברו תיקוף ככלי פשוט ויעיל להערכת תגובה לטיפול. קיים קונצנזוס שרמת הבילירובין ופוספטזה בסיסית הם הפרמטרים החשובים ביותר להערכת תגובה [9].

בשנים האחרונות פותחו מודלים שונים במטרה להגדיר חולים שלא הגיבו לטיפול.

בנוסף, מאמצים של קבוצת UK Global PBC Study Group ו-PBC Constrictum הביאו לפיתוח מערכות ניקוד המשלבות מדדים להערכת התגובה ובמקביל פרמטרים להערכת חומרת המחלה [19,20]. מודלים אלו עברו תיקוף באוכלוסיות גדולות של מטופלים באירופה ובארה"ב (טבלה 1).

## טיפול בתרופות קו 2: מיועד לחולים שלא השיגו תגובה מספקת תחת הטיפול באורסוליט

● **חומצה אובטיכולית (obeticholic acid):** משווקת בארץ בשם המסחרי Ocaliva. זוהי נגזרת של חומצת המרה הראשונית chenodeoxycholic acid (CDCA). חומצה זו היא ליגנד

■ **דלקת מרירה ראשונית היא מחלה אוטואימונית מתקדמת (פרוגרסיבית) עם הסתמנות ומהלך התקדמות שונים מחולה לחולה. לכן חשוב לזהות את החולים בסיכון גבוה, להעריך את חומרת המחלה והתסמינים הנלווים, ולבנות תוכנית טיפול ומעקב מותאמת.**

■ **טיפול בחומצה אורסודיאוקסיכולית (Ursodeoxycholic acid), אורסוליט מביא לשיפור מעבדתי והיסטולוגי ומאפשר תוחלת חיים נורמלית בהתחלת טיפול בשלבי מחלה מוקדמים. עם זאת, כשליש מהמטופלים מראים תגובה חלקית לאורסוליט ונמצאים בסיכון מוגבר להתקדמות המחלה על סיבוכיה השונים.**

■ **חומצה אובטיכולית (obeticholic acid) אושרה לאחרונה כטיפול נוסף בחולים עם תגובה חלקית לאורסוליט. טיפול זה מביא לשיפור בבדיקות מעבדה, ומראה סימנים מעודדים להשפעה חיובית אפשרית על מהלך המחלה, אם כי דרוש מחקר ממושך כדי לאשש זאת.**

טבלה 1: מודלים להערכת היעדר תגובה לטיפול בחומצה אורסודיאוקסיכולית (אורסוליט)			
קריטריונים	גודל מדגם	זמן מהתחלת טיפול (חודשים)	הגדרת העדר תגובה
Paris	292	12	ALP > 3x ULN or AST > 2x ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Paris	165	12	ALP > 1.5x ULN or AST > 1.5x ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Barcelona	192	12	40% and ALP > ULN < Decrease in ALP
Rotterdam	375	12	Bilirubin > ULN and/or albumin > ULN
Toronto	83	24	ALP > 1.67x ULN
שיטות ניקוד	גודל מדגם	זמן מהתחלת טיפול (חודשים)	פרמטרים לניקוד
Globe (22)	כ־4 אלפים	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 months. Age at baseline
UK-PBC (21)	כ־2 אלפים	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline

חיים, ואפשרויות הטיפול בתופעה זו מוגבלות. מהמידע הקיים במחקרים קליניים הטיפול בפיבראטים נחשב לבטוח, אך מומלץ לעקוב אחרי תפקוד הכליות במהלך הטיפול. בהתאם לקווים המנחים של האיגוד האירופאי לחקר הכבד, בשלב זה אין אפשרות לתת המלצה מבוססת לטיפול בתכשירים אלו. עם זאת, יש לשקול טיפול זה בהקשר הקליני המתאים כגון גרד, היעדר תגובה לטיפול סטנדרטי וזמינות מוגבלת של טיפולים נוספים.

- **בודיזוניד (Budesonide):** שילוב בודיזוניד עם אורסוליט הביא לתועלת בחולים ללא תגובה מספקת, אך אלו הם קטנים ורטרוספקטיביים וכעת הוא נבדק במחקרים נרחבים יותר. הטיפול בבודיזוניד עשוי להועיל לחולים עם חשד למחלה משולבת עם הפטיטיס אוטואימונית, שנמצאה בהם עדות בולטת למרכיב דלקתי. מנגד, טיפול זה אינו מומלץ בחולים עם צמקת הכבד, בקשישים, בחולים עם צפיפות עצם נמוכה קשה, או בחולי סוכרת ויתר לחץ דם לא מאוזנים.
- **טיפולים נוספים:** מחקרים רבים מתמקדים בפיתוח טיפולים חדשים. בשנים האחרונות מחקר נרחב משליך אור על תרומתם של קולטני גרעין כגון FXR, PXR, PPAR המחלה. בנוסף, חלבון סמי-סינתטי דמוי FGF 19 (הורמון מווסת לייצור מלחי מרה) נמצא בשלבי מחקר והראה תוצאות חיוביות בניסויים ראשוניים [26]. שילוב של תרופות שונות כגון מתותרקסט (methotrexate), כולכיציין (colchicine), ציקלוספורין (cyclosporin), אזתיופרין (azathioprine) ותכשירים אחרים נבדקו במחקרים קליניים. למרות שדווח על שיפור באנזימי הכבד בחלק מהמחקרים בטווח הקצר, מספר הנכללים הקטן, תקופת המעקב הקצרה, היעילות המוגבלת והשפעות הלוואי הרבות שהודגמו במחקרים אלו, אינם מאפשרים להמליץ על הטיפולים הללו ללא מידע נוסף תומך.

**טיפול בתסמינים מחוץ לכבד:** תסמינים מופיעים במחצית לערך מהמטופלים, ויכולים להיות מקושרים עם השפעה רבה על איכות חיי המטופל [30]. מלבד התסמינים הקלאסיים (גרד, עייפות, יובש בפה ועיניים), מדווחים המטופלים על אי נוחות בבטן עליונה, על הפרעות זיכרון ועל כאבי מיפרקים, ובשלב מחלה מאוחרים ניתן להבחין בתסמינים של תת ספיגה וסטרטוריה. חשוב לציין בהקשר זה שחומרת התסמינים

לקולטן Farnesoid X (FXR). זהו קולטן גרעיני המבוטא ברקמות המעורבות במחזור האנטרר-הפטי, וממלא תפקיד חשוב בהומאוסטזיס של מלחי מרה ברמת הרגולציה של גנים. שפעולו מביא לדיכוי יצירת חומצות מרה ולהגברת הפרשתן מהכבד ובאופן זה להפחתת ההשפעה הרעלנית שלהן. לחומצה אובטיכולית זיקה מוגברת ועוצמה רבה בשפעול קולטן זה, פי 100 מ-CDC. במחקרי שלב 2 ושלב 3 הודגמה ירידה משמעותית מתמשכת בערכי ALP, ובאופן דומה ברמות בילירובין ואנזימים הפטוצלולריים [22,21]. תרופה זו עברה אישור של מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) והרשויות באירופה כטיפול נוסף בחולים ללא תגובה מספקת לאורסוליט או כאלו שלא סבלו אותה, לצורך שיפור פרופיל המעבדה בקבוצת חולים אלו. למרות ההשפעה המוכחת בשיפור פרופיל המעבדה, יש לזכור שזוהי תרופה חדשה יחסית, ועל כן המידע על תוצאות ארוכות טווח הוא מוגבל ונמצא בשלבי מחקר. בשלב זה תרופה זו לא הדגימה שום יעילות בטיפול בתסמינים הקשורים במחלה ולא הייתה לה השפעה ניכרת על איכות החיים. השפעת הלוואי העיקרית לתרופה היא גרד שנצפה בעשרות אחוזים מהמטופלים. תופעה זו היא תלויה מינון, והביאה להפסקת טיפול עד בכ־10% מהמטופלים. בנוסף הודגמה השפעה על פרופיל הליפידים. אי לכך דרושה זהירות בטיפול, במעקב הקליני ובהתאמת המינון בחולים עם מחלת כבד מתקדמת.

- **פיבראטים (Fibrates):** תרופות אלו משרות את השפעתן על ידי פעילות אגוניסטית על גורם השעתוק PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors). התרופות העיקריות בטיפול בקבוצה זו הן ביזאפיבראט (bezafibrate) ופינופיבראט (fenofibrate). במחקרים אקראיים מבוקרים הודגמה יעילות בשיפור נתוני מעבדה באנזימי כבד בחולים נאיביים או כאלו שלא הגיבו לטיפול באורסוליט [23]. במחקר רטרוספקטיבי על 120 מטופלים שלא הגיבו בצורה מספקת לאורסוליט הודגם קשר עם הפחתת סיכון ליעד משולב של תמותה, דה־קומפנסציה וצורך בהשתלת כבד [24]. במחקר שנערך בו מעקב אחר מטופלים ללא תגובה מספקת לאורסוליט למשך יותר משלוש שנים, הודגם כי הוספת פיבראטים הביאה לנרמול ערכי פוספטזה בסיסית ולשיפור משמעותי בגרד [25]. להשפעה זו משמעות רבה, מכיוון שגרד נחשב לתסמין מטריד הפוגע מאוד באיכות

עבלה 2: טיפול בגרד בחולי דלקת מרירה ראשונית			
תרופה	מינון	יעילות	הערות
כולסטרמין (Cholestyramine)	16-4 גרם ביום במנות מחולקות	• קו ראשון לטיפול בגרד • יעיל ובשימוש נרחב	ליטול בהפרש של 2-4 שעות מאורסוליט עצירות, תפיחות בטנית וטעם לא נעים מגבילים את השימוש
ריפמפיצין (Rifampicin)	150 מ"ג פעמיים ביום וניתן להעלות מינון בכייל איטי	יעילה, בד"כ תגובה תוך שבוע מהתחלת טיפול	• טוקסיות כבדית מופיעה בכ-15% ומחייבת מעקב אנזימי כבד • תסמינים בדרכי העיכול, רעלנות הכליות ואינטראקציה תרופתית
נלטריקסון (Naltrexone)	להתחיל ממינון קטן 12.5 מ"ג ביום ולעלות הדרגתית	הוכחה כיעילה במחקרים קליניים קטנים בהקלת הגרד	נסבלת היטב למעט תסמיני גמילה החולפים ספונטנית
סרטרלין (Sertraline) מעכבי ספיגת סרוטונין (SSRI) סלקטיביים	75-100 מ"ג ביום	הוכח במספר סדרות ובמחקרים מבוקרים קטנים שמקל על תסמיני גרד	יחסית בטוח, תסמינים בדרכי העיכול
אנטי היסטמינים	בהתאם לתרופה	אפקט סדטיבי, ללא אפקט ישיר בולט על גרד	• לא מתאים כטיפול בודד • ישנוניות, החמרת עייפות
פוטותרפיה (UVB), פזלמפרזיס, ניקוז נזוביליארי	בהתאם לטיפול	נבדקו בסדרות קטנות או תיאורי מקרה	• מידע מוגבל • לא נבדקו במחקרים פורמליים
השתלת כבד	אין	מביאה לרוב לרזולוציה מלאה בתסמינים	אופציה טיפולית אחרונה בגרד עקשני שאינו מגיב לטיפול

כמקובל לצורך מניעת סיבוכים וטיפול בהתעוררותם. חולים אלו, בדומה לחולים אחרים עם צמקת כבד מתקדמת, מפתחים סימנים ותסמינים של כשל הכבד כגון מיימת, דלקת צפק (פריטוניטיס) חידקית עצמונית, אנצפלופתיה ודימום מהדליות. ניהול מצבים אלו הינו להנחיות וההמלצות המקובלות במחלות כבד כרוניות אחרות.

**סיבוכי כולסטיזיס ממושך:** מחלת עצם נפוצה בחולים עם כולסטיזיס כרוני. ניהול כולל המלצה על ברות (דיאטה) מתאימה, הפסקת עישון ופעילות גופנית. תוספת טיפול בסידן ובוויטמין D וטיפול בביספוספונטים נמצאו כיעילים ובטוחים בהקשר זה. בנוסף, כולסטיזיס וצהבת קלינית מעלות את הסיכון לסטאטוריאה לנוכח הפרעה בספיגת שומן משנית לריכוז נמוך של חומצות מרה. ניתן לתקן זאת על ידי הגבלת שומן בברות (בדיאטה) והוספת חומצות שומן שרשרת בינונית. הפרעה בספיגת ויטמינים מסיסי שומן (ADEK) גם אפשרית, אם כי פחות שכיחה, ומופיעה בעיקר בנוכחות צהבת ממושכת ומחלה מתקדמת.

**השתלת כבד בחולי דמ"ר:** השתלת כבד היא הטיפול החלופי הטוב ביותר עבור מטופלים עם דמ"ר סופנית. יתרה מכך, למרות העלייה בשכיחות דמ"ר, השתלת כבד בהוריה זו נמצאת במגמת ירידה, ככל הנראה הודות למודעות העולה למחלה ולהתחלה המוקדמת בטיפול באורסוליט המקובלת בעולם. מומלץ להפנות חולים להערכת מרכזי השתלה בהופעת סיבוכים של צמקת הכבד, עלייה מתקדמת (פרוגרסיבית) בערכי בילירובין ו-MELD >15, ובחולים עם גרד עמיד שאינם מגיבים לטיפול. השתלת כבד שיפרה בצורה משמעותית את ההשרדות, עם 90% אחוזי הישרדות לאחר שנה וכ-80%-85% כעבור חמש שנים. לפי דיווחים ממרכזי השתלה שונים, שיעור הישנות דמ"ר בשתל הוא 20%-30% כעבור עשור.

**הטיפול בתסמונת משולבת עם הפטיטיס אוטואימונית (Overlap syndrome):** ההנחה הרווחת היא, שחולים עם מאפיינים משולבים של דמ"ר והפטיטיס אוטואימונית

אינה נמצאת במיתאם עם חומרת ההפרעה הכוליסטטית במעבדה. מאן שלשיפור בכוליסטיזיס השפעה מזערית בלבד על התסמינים, ותסמינים אלו לרוב אינם מגיבים לטיפול הקונבנציונלי. בספרות הרפואית קיים תיאור רב של מגוון חלופות לטיפול והקלה על תסמינים אלו, אך פעמים רבות התוצאות אינן מיטביות ואף מאכזבות.

**גרד:** הגישה המומלצת היא טיפול הדרגתי בהתאם לחומרת התסמינים. בחולים במצב קל ניתן להיעזר במשחות לריכוך והרגעת העור; ניתן להיעזר בנוסף בנוגדי היסטמינים, במיוחד בנוכחות קושי בהירדמות בלילות. כולסטרמין נחשב לקו הטיפול הראשון להקלה על גרד שאינו מגיב לטיפולים השמרניים. מינון התחלתי מומלץ הוא 4 גרם פעמיים ביום. ניתן להעלות מינון בכייל (טיטרציה) הדרגתי. לעיתים קיימת בעיית היענות בנטילת הטיפול לנוכח טעם בלתי נסבל, עצירות והפרעה בספיגת תרופות אחרות. חלופות טיפול נוספות להקלה על גרד מפורטות בטבלה 2.

**עייפות:** כמחצית מהחולים מדווחים על עייפות, בחלקם העייפות קשה ומשפיעה רבות על איכות החיים. טיפול קונבנציונאלי אינו משפיע על עייפות. בנוסף, חולים רבים ממשיכים לדווח על תופעת עייפות גם לאחר השתלת כבד ועל כן השתלה אינה מוצעת כטיפול בעייפות. יש לשאוף בחולים אלו להעריך ולטפל בהשפעות לוואי הפיכות כגון תת פעילות בלוטת התריס, אנמיה, דיכאון, הפרעות שינה והפסקת תרופות המחמירות עייפות. תופעת SICCA (יובש): בהתאם להנחיות איגוד חקר הכבד האמריקאי, כולל הטיפול ביובש שימוש בדמעות מלאכותיות ובתחליפי רוק. ניתן להשתמש בטיפות פילוקרפין (pilocarpine) בחולים עמידים לטיפול.

**טיפול בסיבוכים של מחלת כבד:**

**דה'קומפנסציה ואי ספיקת כבד:** בחולים עם דרגת ליפת (פיברוזיס) מתקדמת או צמקת הכבד, יש לערוך מעקב

**תרשים 1:**

אלגוריתם טיפולי בחולי דלקת מרירה ראשונית



**טבלה 3:**

המלצות למעקב בחולי דלקת מרירה ראשונית

תדירות מעקב	המלצה למעקב
כל 3-6 חודשים	אנזימי כבד מלאים
כל 3-12 חודשים (בהתאם לחומרה/דרגה)	הערכה קלינית ותסמינים
כל שנה	תפקודי בלוטת תריס (בעיקר TSH)
כל 2-4 שנים	צפיפות עצם
בשלב זה אין המלצה ברורה	אלסטוגרפיה
כל 6-12 חודשים	בצמקת הכבד/דרגת לייפית מתקדמת:
כל 2-3 שנים	אולטראסאונד ורמת חלבון עוברי גסטרוסקופיה

דיכוי חיסוני בעת האבחון או בהיעדר שיפור לאחר שלושה חודשי ניסיון טיפולי באורסוליט, במיוחד בחולים עם סימנים היסטולוגיים של דלקת כבד קשה.

**מעקב אחר חולה עם דמ"ר:** ההמלצות למעקב מובאות בטבלה 3. יחד עם זאת, אלו הן הנחיות כלליות, ונודעת חשיבות רבה בהתאמת מעקב עבור מטופל בהתאם לשלב במחלה ולגורמי הניבוי השונים.

**לסיכום**

דמ"ר היא מחלה עם טווח הסתמנויות נרחב, פנוטיפ משתנה ומהלך התקדמות בלתי אחיד. גישה טיפולית ומעקב מותאמים עבור מטופל נמצאים בבסיס ניהול חולים אלו, וכוללים טיפול סגולי (ספציפי) למחלה, מעקב ומניעת סיבוכי מחלת כבד ומתן מענה לתסמינים. אלגוריתם המסכם את הגישה הטיפולית במחלה מובא בתרשים 1.

מחבר מכותב: פאדי אבו בכר  
דוא"ל: Fa\_fd@hotmail.com

לוקים במחלה קשה יותר בהשוואה לדמ"ר הקונבנציונאלית. הדבר מתבטא בדרגת לייפית גבוהה בהסתמנות המחלה, ועל פי חלק מהמחקרים גם בתגובה פחות טובה לאורסוליט. לפי הנחיות של החברה האירופאית לחקר הכבד קיימת המלצה על הוספת טיפול בסטרואידים ותרופות אחרות של

**ביבליוגרפיה**

1. Kaplan MM, Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1996; 335:1570.
2. Annarosa Floreani, Atsushi Tanaka, Christopher Bowlus & al, Geoeidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis. J Gastroenterol (2017) 52:655-662.
3. Delgado JS, Vodonos A, Delgado B & al, Primary biliary cirrhosis in Southern Israel: a 20 year follow up study. Eur J Intern Med. 2012 Dec;23(8):e193-8.
4. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB & al, Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International



- Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145–172.
  6. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T & al, Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis. *Hepatol Res*. 2018 Feb 6.
  7. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN & al, Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12.
  8. Carbone M, Mells GF, Pells G & al, Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560–569.e7.
  9. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM & al, Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147:1338.
  10. Carbone M, Sharpe SJ, Heneghan MA & al, Histological stage is relevant for risk-stratification in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S805.
  11. Huang YQ, Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World J Hepatol*. 2016 Nov 28;8(33):1419–1441.
  12. Beuers U, Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318–328.
  13. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM & al, The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196–1199.
  14. Shi J, Wu C, Lin Y & al, Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1529–1538.
  15. Lindor K, Jorgensen R, Therneau T & al, Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:1137–40.
  16. Corpechot C, Carrat F, Bahr A & al, The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128:297–303.
  17. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R & al, Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50:291.
  18. Kuiper EMM, Hansen BE, de Vries RA & al, Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136: 1281–1287.
  19. Carbone M, Sharp SJ, Flack S & al, The UK-PBC risk scores: derivation and validation of scoring system for long-term prediction of endstage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; 63: 930–950.
  20. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C & al, Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 1804–1812.e4.
  21. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V & al, Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751–761.
  22. Nevens F, Andreone P, Mazzella G & al, A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–643.
  23. Lens S, Leoz M, Nazal L & al, Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014;34:197–203.
  24. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M & al, Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:283–293.
  25. Reig A, Sesé P & Parés A, Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis With Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jan;113(1):49–55.
  26. Amardeep Khanna & David E, Jones. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2017, Vol. 10(10) 791–803.
  27. Mells G, Pells G, Newton JL & al, The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC National Study. *Hepatology* 2013;58:273–283.
  28. Carbone M, Bufton S, Monaco A & al, The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59:490–494.
  29. Adam R, Karam V, Delvart V & al, Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688.
  30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.