

בדיקת צואה לקלפרוטקטין בילדים עם חשד או אבחנה של מחלות מעי דלקתיות

נכתב על ידי:

פרופ' אפרת ברודא
ד"ר ציפי שלם

בשם:

האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים

בתמיכת:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים
האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

י נ ו א ר 2 0 1 9

המכון לאיכות
ברפואה



כתבו:

**פרופ' אפרת ברוידא - בית חולים אסף הרופא
ד"ר ציפי שלם - בית חולים אסף הרופא**

בשם:

האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים

בתמיכת:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים

רקע:

קלפרוטקטין הוא חלבון קושר קלציום (S100A8/A9) בעל תפקיד פיזיולוגי בהגנה נגד חיידקים המיוצר על ידי תאים פולימורפונוקלארים¹. רמת הקלפרוטקטין בצואה נמצאת בקורלציה טובה לרמת הדלקת ברירית המעי, דבר המאפשר הערכה מצוינת של תגובה לטיפול ובמצבים מסוימים אף לוותר על הערכה אנדוסקופית². היתרון בביצוע הבדיקה מתחדד לאור העובדה שלחצי מהחולים במחלות מעי דלקתיות, שהם ללא תלונות (ואף עם בדיקות דם תקינות) - תהיה עדיין דלקת שארית במעי עם השלכות לטווח ארוך.

קלפרוטקטין נמצא אמין יותר בהשוואה לכל מדדי הדלקת בדם לצורך הערכת פעילות מחלה דלקתית במעי במחלת קרוהן ובקוליטיס כיבית. גם בקווים המנחים העוסקים במחלת קרוהן וקוליטיס כיבית בילדים, שנקבעו על ידי האיגודים ECCO/ESPGHAN, נקבע כי קלפרוטקטין בצואה הוא סמן בלתי חודרני, המנבא דלקת ברירית המעי ובפרט פעילות מחלה היסטולוגית וכן ריפוי של רירית המעי מנגד³⁻⁵.

נושא זה חשוב במיוחד בילדים, שלהם משך מחלה ארוך (ומכאן החשיבות היתרה להגיע לריפוי רירית המעי). בנוסף אנדוסקופיות בילדים הינן כלי אבחנתי פולשני במיוחד, מצריכות נוכחות מרדים, קשות יותר לביצוע טכני, וטומנות בחובן שיעור סיבוכים גבוה ביחס למבוגרים.

בסקירת ספרות מוזכרות האינדיקציות הבאות לשימוש בבדיקת קלפרוטקטין בצואה:

- אבחנה בין מחלת מעי דלקתית למעי רגיש ושאר תסמינים פונקציונליים, במקרים שאינם ברורים, על מנת לברור את אותם ילדים שלהם נדרשת אנדוסקופיה.
- מעקב אחר פעילות המחלה ותגובה לטיפול בילדים שאובחנו עם מחלת מעי דלקתית.
- מעקב אחר הישנות מחלה לאחר ניתוח.

הגדרת הצורך:

אבחנה ראשונית בין מחלת מעי דלקתית למעי רגיש (תסמינים על רקע פונקציונלי):

במקרים טיפוסיים של מחלת מעי דלקתית, לעיתים, אין צורך בביצוע הבדיקה לצורך אבחנה. אך במקרים הגבוליים, בדיקה זו יעילה וחסכונית יותר מאנדוסקופיה בזיהוי מחלה אורגנית, עם רגישות של 95%, סגוליות של 91%, עם ערך מנבא חיובי (PPV) של 70-100% וערך מנבא שלילי (NPV) של 51-90%.⁶

במטה אנליזה שנעשתה על 30 מחקרים הראו כי שלוב של תוצאות הבדיקה עם קריטריונים קליניים העלו את הרגישות ל-100%.⁷

מטה אנליזה נוספת משנת 2010 בילדים ומבוגרים, הראתה כי ניתן היה על ידי שימוש בבדיקה זו להוריד ב-67% את הצורך באנדוסקופיות.⁸ תוצאה תקינה של קלפרוטקטין עשויה אף לחסוך הדמיות מיותרות כגון MRE וקפסולה אנדוסקופית של המעי הדק.⁹

מחקר שבוצע בספרד במבוגרים, הראה כי בנוכחות קלפרוטקטין מעל 100 (נבדק בשיטת ELIZA) הודגמו ממצאים ב-62% מהחולים לעומת פחות מ-10% בחולים בהם הקלפרוטקטין היה תקין (מתחת ל-50).¹⁰

מעקב אחר פעילות מחלת מעי דלקתית מאובחנת:

א. מעקב בילדים בזמן רגיעה קלינית: מטרת העל בטיפול כיום היא השגת ריפוי הרירית "Mucosal Healing". כבר לא מקובל רק לשאוף לרגיעה קלינית אפילו בנוכחות CRP תקין. זאת, היות והוכח שוב ושוב, שריפוי רירית המעי קשור לתוצאי מחלה טובים יותר- פחות התלקחויות, פחות ניתוחים ופחות אשפוזים. מחקרים רבים במבוגרים ובילדים הדגימו מתאם גבוה בין רמת קלפרוטקטין לרמת הדלקת במעי על פי קולונוסקופיה או MRE הן במחלת קרוהן והן בקוליטיס כיבית¹¹⁻¹⁶. קלפרוטקטין עשוי לאפשר הערכה מדויקת באם יש גם רגיעה אנדוסקופית או רק קלינית, מה שמאפשר לבחור נכון יותר את המטופלים שבדיקה אנדוסקופית נחוצה להערכת מידת הדלקת ברירית המעי ובכך לכוון שינוי טיפולי.

ב. ניבוי התקף: יש מקום לבדוק קלפרוטקטין באופן עוקב מדי 3-6 חודשים בהתאם למצב הקליני בכדי לזהות מוקדם התלקחות אנדוסקופית וכך לטפל בטרם המחלה תתפרץ באופן קליני^{17,18}.

ג. הערכת תגובה לטיפולים: בהיותו מדד יעיל בשיקוף מידת הדלקת במעי, קלפרוטקטין מהווה מדד רגיש ולא פולשני להערכת תגובה לטיפול. ירידה מהירה בערכי הקלפרוטקטין בצואה לאחר התחלת טיפול, הינה סמן חשוב למידת היעילות של התרופה. רמת קלפרוטקטין בצואה עוזרת מאוד לקלינאי החליט על שינוי מינון או תרופה, או על הצורך בקולונוסקופיה להערכה מדויקת יותר של מצב הדלקת ברירית¹⁹⁻²². נציין כי אין עדות שמדידת קלפרוטקטין בזמן התקף קליני תורמת לטיפול. ישנם מצבים שבהם קביעת ערך הבסיס של קלפרוטקטין לפני תחילת הטיפול חשובה גם בזמן מחלה פעילה לצורך הערכה בהמשך את מידת השיפור תחת הטיפול החדש. בכל מקרה נדרש לעיתים מעקב סדרתי על מנת לעקוב אחר התגובה בייחוד בילדים עם התלקחות חוזרת.

הערכת חזרת מחלה לאחר ניתוח במחלת קרוהן:

חולים בגיל הילדות שנזקקו לניתוח, נמצאים בסיכון גבוה לחזרת מחלה מהירה. בהתוויות הקליניות העדכניות מומלץ על ביצוע קולונוסקופיה בכל החולים 12-6 חודשים לאחר הניתוח כדי להעריך חזרת מחלה אנדוסקופית באזור ההשקה והצורך בטיפול תרופתי או בשינוי שלו. לאחרונה מחקרים הראו כי מעקב אחר קלפרוטקטין מהווה מדד טוב למעקב אחר חזרת מחלה ובהתאם החלטה על שינוי טיפולי. כך ששימוש בקלפרוטקטין, עשוי למנוע בדיקת קולונוסקופיה בשיעור גבוה של מטופלים עם תוצאת בדיקה תקינה לחלוטין²³⁻²⁴.

המלצות:

1. ההמלצה על בצוע הבדיקה תהיה בהמלצת רופא מומחה בגסטרואנטרולוגיה בלבד.

2. אינדיקציות לנטילת קלפרוטקטין:

א. בחשד למחלת מעי דלקתית, אך לא גבוה מספיק כדי להתקדם לקולונוסקופיה על בסיס הממצאים הקיימים. להדגיש כי במידה ודרגת החשד גבוהה למחלת מעי דלקתית יש להתקדם לקולונוסקופיה ללא נטילת דגימת קלפרוטקטין.

ב. בחולי מחלת מעי דלקתית: לצורך הערכת פעילות המחלה בחולה יציב באופן תקופתי בהתאם לממצאים הקליניים ולא יותר מפעם ב 3 חודשים ולאחר ניתוח להסרת חלק מהמעי-6 חודשים לאחר הניתוח.

1. Fagerhol M, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1980;16(Suppl):273-282.
2. Henderson P, Anderson NH, Wilson D C. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:637-45.
3. Ruemmele F.M, Veres G, Kolho K.L. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;1: 1179-1207.
4. Levine A, Koletzko S, Turner D et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* volume 58, number 6, June 2014
5. Turner D, Ruemmele F.M, Orlanski-Meyer E. Management of paediatric ulcerative colitis, Part 1: ambulatory care- an evidence-based guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Publish Ahead of Print.
6. Lehmann FS, Burri EM, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2015; 8:23-36
7. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002; 123:450-60.
8. Degraeuwe PL, Beld MP, Ashorn M, et al. fecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *PediatrGastroenterolNutr.* 2015; 60:339-46
9. Waugh N, Ummins E, Royle P et al. Fecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, No. 17.55 Nov 2013.
10. Valenzuela E G ,Pereñíguez-López A, Pérez-Fernández V, et al. Fecal calprotectin and C-reactive protein are associated with positive findings in capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108:394-400
11. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort *Gastroenterology.* 2007; 133:412-22.
12. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 1817-26.
13. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2111-7

14. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, et al: Correlation of fecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1221-1229.
15. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997; 58:176-80
16. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of fecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1017-20.
17. Dabritz J, Langhorst J, Luger A, et al. Improving relapse prediction in inflammatory bowel disease by neutrophil-derived S100A12. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1130-8
18. Wright EK, De Cruz P, Geary R et al. Fecal biomarkers in the diagnosing and monitoring of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1668-77).
19. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*. 2010; 59:1207-12.
20. Hämmäläinen A, Sipponen T, Kolho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels, fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 5166-5171.
21. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, et al. Serial fecal calprotectin changes in children with Crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 234-9.
22. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:5584-9; discussion 5588.
23. Yamamoto T, Shimoyama T. Monitoring and detection of disease recurrence after resection for Crohn's disease: the role of non-invasive fecal biomarkers. *Expert Rev GastroenterolHepatol* 2017;11: 899-909.
24. Pakarinen MP, Koivusalo A, Natunen J, et al. Fecal calprotectin mirrors inflammation of the distal ileum and bowel function after restorative proctocolectomy for pediatric-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16:482-6.



**האיגוד הישראלי
לגסטרואנטרולוגיה
ותזונה בילדים**

**המכון לאיכות
ברפואה**



**ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה**