

התפרצות דלקת מפרקים שיגרונתית לאחר גיל שישים: ביטויים קליניים ודפוס גישה טיפולית בהשוואה לקבוצת חולים צעירים

תקציר:

אלכסנדרה בלבר-גורמן¹
אמל עראבי-זועבי²
יולנדה בראון-מוסקוביץ'¹

¹המכון לרימטולוגיה על שם ב' שין, רמב"ם, הקריה הרפואית לבריאות האדם, פקולטה לרפואה על שם רפפורט, טכניון, חיפה
²הפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון, חיפה

מבוא: תהליך הזדקנות האוכלוסייה הכללית משתקף בקרב חולים עם דלקת מפרקים שיגרונתית. נבדקו במחקר ביטויי דלקת מפרקים שיגרונתית ודפוס טיפול בחולים שלקו במחלה בין הגילים 60-69 שנים (EOEA – Elderly-Onset RA) ובגילאי ה-70 ומעלה (LORA – Late Onset RA) בהשוואה לחולים שלקו במחלה בין הגילים 50-35 שנים (CORA – Common Onset RA).

שיטות: הושו הנותנים של חולים עם LORA, CORA, EORA: מין, לאום, עישון; מספר מפרקים נפוחים ורגישים מתוך 28, פעילות דלקת מפרקים שיגרונתית לפי Disease Activity Score (DAS28); מדדי דלקת, רמות גורם שיגרונתי (RF) ו-ACPA (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies); טיפול בקורטיקוסטרואידים וב-Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (כולל מתוטרקסאט) ו-DMARDs, סינתטיים וביולוגיים.

תוצאות: נבדקו תיקי חולים: EORA-37 (33.5%), CORA-39 (30.8%) ו-LORA 44 (36.7%). שיעור היהודים שלקו ב-EORA וב-LORA היה גבוה יותר משיעור הערבים הלוקים במחלה זו. לא נצפו הבדלים בין הקבוצות לפי מספר מפרקים רגישים ונפוחים, מדדי דלקת, DAS28, ACPA וגורם שיגרונתי (RF). טיפול במתוטרקסאט קיבלו 94.9% חולי CORA לעומת 77.3% חולי EORA ו-78.4% חולי LORA; 88.6% חולי LORA קיבלו קורטיקוסטרואידים לעומת 69.2% חולי CORA; 43.2% חולי LORA טופלו במישלבי DMARDs סינתטיים לעומת 92.3% חולי CORA. DMARDs ביולוגיים קיבלו 43.6% חולי CORA לעומת 16.2% חולי EORA ו-9.3% חולי LORA.

מסקנות: לא נמצאו הבדלים קליניים ומעבדתיים בין חולי CORA, EORA ו-LORA. למרות זאת, חולי EORA ו-LORA קיבלו פחות טיפולים סגוליים (ספציפיים) ב-DMARDs סינתטיים וביולוגיים. יש צורך בשינוי גישה לחולי EORA ו-LORA ובקידום טיפולים מיטביים מתקדמים עבורם. דרושים מחקרים פרוספקטיביים על יעילות ובטיחות של תרופות חדשניות בחולי EORA ו-LORA.

מילות מפתח: דלקת מפרקים שיגרונתית; קשישים; DMARDs; טיפול ביולוגי. **KEY WORDS:** Rheumatoid Arthritis; Common Onset RA; Elderly Onset RA; Late Onset RA; Synthetic DMARDs; Biological DMARDs

הקדמה

הסברה המקובלת היא, שדלקת מפרקים שיגרונתית (rheumatoid arthritis) (להלן דמ"ש') היא מחלה שהחלה בגילים צעירים יותר ומלווה את הלוקים בה עד זיקנה. עם הזדקנות האוכלוסייה, אנו עדים להופעת דמ"ש בגילים מבוגרים ואף בקרב קשישים. הופעת דמ"ש באוכלוסייה הלוקה בתחלואה רב-תחומית ובריבוי תרופות למחלות רקע, בליקויי ראייה, בליקויי שמיעה וזיכרון, ובבעיות סוציאליות, היא אתגר למטופל ולרופא.

דמ"ש היא מחלת מפרקים דלקתית, כרונית, ושכיחותה באוכלוסייה נעה בין 1%-2% [1]. מספר החולים החדשים בדמ"ש לכל 100,000 איש באוכלוסייה הוא 89 בין הגילים 64-54 שנים, 99 בין הגילים 65-74, 107 בין הגילים 75-84 ו-40

בגילים מ-84 שנים ומעלה [2]. בחולי דמ"ש, מעורבות מפרקים היא סימטרית וכוללת מפרקים קטנים, בינוניים וגדולים, אך גם חוליות הצוואר מעורבות. הגורם לדמ"ש אינו ידוע, אך הועלו השערות הקושרות את המחלה לעקה מתמשכת, לשינויים אפיגנטיים, להשפעת הסביבה (עישון), להגינה לקויה של חלל הפה, לשינוי במיקרוביום ועוד.

העלייה בתוחלת החיים מכפילה את משך ההשפעה של הגורם הפוטנציאלי ומעלה את הסיכוי לחלות בדמ"ש. במבוגרים נצפתה עלייה ברמת ציטוקינים מקדמי דלקת כמו Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α) ואינטרליקין-6 (IL-6). התהליך הדלקתי מתרחש בסינוביה עם גשוג תאי דלקת (לימפוציטים מסוג T ו-B, תאי פלסמה, מאקרופגים, תאים דנדריטים וניטרופילים). תאי הדלקת המשופעלים על ידי אנטיגן היפותטי מפרישים TNF-α, IL-6, IL-1, כימוקינים ופרוטאינוזות, משפעלים אוסטאוקלסטים המעורבים בתהליכי הרס של הסחוס והעצם [3]. בקרב 70%-80% מחולי דמ"ש נמצאו נוגדנים

¹דמ"ש - דלקת מפרקים שיגרונתית (RA)

שיטות מחקר

במחקר רטרוספקטיבי נבדקו תיקים של חולי דמ"ש, אשר טופלו במכון לרימטולוגיה בקריה רפואית רמב"ם בין השנים 2000–2010. החולים סווגו לקבוצות לפי גיל הופעת המחלה: EORA, CORA, LORA. שכיחות המחלה העולה בין הגילים 35–60 שנים, ושכיחות השיא היא בגיל 50 שנים. על מנת לאפשר אבחנה מבדלת בין קבוצות גיל באופן שיהיה מובהק יותר, נכללו בקבוצת CORA רק חולים עד גיל 50 שנים. המחקר אושר על ידי ועדת הלסינקי של בית החולים (מספר אישור 0529–12). באמצעות מערכת פרומתיאוס אותרו רשימות חולים לפי הקוד ICD-9 (7140 – rheumatoid arthritis או 71400 – seronegative rheumatoid arthritis). פרטים דמוגרפיים, קליניים, מעבדתיים, מידע על תרופות סמוך לתחילת המחלה, משך מחלת דמ"ש (מרגע האבחנה ועד יום איסוף הנתונים או מוות), נלקחו מתיקי אשפוז או ביקורים במרפאה. הערכת פעילות דמ"ש בעת האבחון נעשתה לפי DAS28 (הנתונים על ספירת המפרקים, מדדי דלקת, VAS של חולה שימשו לחישוב רטרואקטיבי). חומרת המחלה נמדדה על ידי הימצאות חמסים (ארוזיות) ותסמינים מחוץ למפרק (יובש בעיניים, קשריות בעור, מעורבות ריאות, ודלקת כלי דם).

שיטות סטטיסטיות

נבחרו שיטות סטטיסטיות מתארות (Descriptive Statics), שיטות השוואתיות (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk, Kruskal–Wallis Test), ושיטות לבדיקת משמעות סטטיסטית (Fisher's Exact Test, Median Test, Chi-square Test), עם P value נמוך מ-0.05.

תוצאות

סך הכול, כ-135 תיקי חולים עם אבחנה של דמ"ש עברו הערכה ראשונית, ו-15 תיקים רפואיים ללא נתונים על מעקב לאחר תחילת הטיפול לא נכללו בניתוח הסטטיסטי. נחקרו תיקים של 120 חולי דמ"ש: CORA – 39 (33.5%); EORA – 37 (30.8%); LORA – 44 (36.7%) (טבלה 1).

לא נצפו הבדלים בין נשים וגברים בכל הקבוצות. נצפו הבדלים משמעותיים בקבוצות לפי לאום: שיעור היהודים עלה עם העלייה בגיל, שיעור החולים ממוצא ערבי היה נמוך משמעותית בקבוצות EORA ו-LORA בהשוואה לקבוצת CORA. לא נצפה הבדל בין מספר מעשנים ולא מעשנים בקבוצות EORA ו-LORA בהשוואה לקבוצת CORA. נמצא הבדל בין שיעורי המעשנים בהשוואה בין קבוצות EORA ו-LORA (53.6% לעומת 21.1%). משך המחלה הולך ויורד עם העלייה בגיל, אך ההבדלים לא היו מובהקים. למרות ששיעור החולים עם גורם שיגרונתי (RF) ו/או ACPA חיובי היה נמוך יותר בתת קבוצות EORA ו-LORA, הוא לא היה בעל מובהקות סטטיסטית.

לא היה הבדל משמעותי ברמות שקיעת דם או חלבון תגובתי C בין קבוצות המחקר. נרשמו ערכים מוגברים לא מובהקים של גורם שיגרונתי בחולים מקבוצות EORA ו-LORA. לא נצפו הבדלים מובהקים ברמות ACPA בהשוואה בין הקבוצות. בעת האבחון, מדדי פעילות דמ"ש על פי DAS28 היו דומים בשלוש

סגוליים: Anti-Cyclic Citrullinated (RF) Rheumatoid Factor ו/או ACPA Protein [4]. הם מאפיינים מהלך מחלה מתקדם, מלווה בהיווצרות חמסים (ארוזיות) ובהרס המפרק, במעורבות מערכתית ובפרוגנוזה גרועה יותר [5].

פעילות דמ"ש נמדדת על פי מדד מורכב – Disease Activity 28 Score (DAS28), הכולל מספר מפרקים רגישים ונפוחים מתוך 28 מפרקים נבחרים, מדדי דלקת שקיעת דם או חלבון תגובתי C-reactive protein, והערכת המחלה על ידי החולה על פי סרגל Visual Analogue Scale (VAS) (100 מ"מ). על פי מדד DAS28 מסווגים את הפעילות של דמ"ש כהפוגה ($2.6 > DAS28$), כפעילות נמוכה ($2.6 > DAS28 < 3.2$), וכפעילות גבוהה ($5.1 > DAS28$) [6]. נזק למפרקים מופיע בשנתיים הראשונות של מחלת דמ"ש. עיכוב בטיפול הסגולי לדמ"ש גורם לפגיעה בלתי הפיכה בסחוס, לחמסים של העצם ולהרס המפרקים – מצב הגורם להגבלה בתנועת מפרקים, להגבלה בתפקוד ואף לנכות. טיפול מוקדם ואינטנסיבי משפר את מצבם של החולים ומאפשר השגת פעילות נמוכה או הפוגה של המחלה. טיפול ב-RA כולל: קורטיקוסטרואידים, טיפול ב-Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) כמו מתותרקסאט (MTX), הידרוקסיכלורקווין, סלאזופירין ולפלונומיד.

בהיעדר הוריות נגד, מקבלים רוב החולים טיפול ב-MTX כטיפול קו ראשון במינונים של 7.5–25 מ"ג בשבוע (פומי או בזריקות לתת עור). אם תוך 8–12 שבועות החולה אינו מגיע לפעילות נמוכה של דמ"ש, נדרש טיפול משולב עם DMARDs סינתטיים (sDMARDs) נוספים. בחולים עם תגובה לא מספקת ל-sDMARDs במשך 12–24 שבועות או אי סבילות לתרופות, יש הוריה לטיפולים ב-DMARDs ביולוגיים (bDMARDs) או בתרופות מעכבות קולטן Janus kinase.

היום כלולות בסל התרופות הישראלי תרופות ביולוגיות רבות עם יעילות ובטיחות גבוהה [7]. עלייה בתוחלת החיים של האוכלוסייה הכללית ובחולי דמ"ש בפרט, שינתה את המפה הדמוגרפית עם הופעת דמ"ש לראשונה בגילים שלא היו מוכרים קודם. קיימת גם קבוצת חולים שחלו בדמ"ש בגיל צעיר ומגיעים לגילאים מופלגים תוך כדי מחלה קיימת [8]. האבחנה המבדלת של כאבי מפרקים בגיל מבוגר היא משימה מאתגרת וכוללת שינויים ניווניים במפרקים ובשלד, מחלות גבישים, כאבים ממקור עצבי, טרשת כלי דם וכדומה. מחלות רקע עלולות למסך את ההסתמנות הקלינית של דמ"ש ולעכב טיפול סגולי (ספציפי). ריבוי תרופות למחלות רקע הוא גורם סיכון לאינטראקציה עם טיפולים מסוג DMARDs. אין די נתונים בספרות על דמ"ש בקשישים, לא ברור מה מקומם של טיפולי sDMARDs ו-bDMARDs במבוגרים. ברוב המחקרים הקליניים לא הוכללו חולים בגילים מופלגים.

מטרות

מטרות המחקר היו לבדוק נתונים דמוגרפיים, קליניים ומעבדתיים של חולים שלקו בדמ"ש בגילים 60–69 שנים ומעלה – Elderly Onset RA (EORA) ובגילאי 70 ומעלה – Late Onset RA (LORA) ולהשוות אותם לחולים שלקו בדמ"ש בין הגילים 35–50 שנים (קבוצת בקרה, Common Onset RA, CORA). מטרה נוספת הייתה לבדוק טיפולים כגון קורטיקוסטרואידים, sDMARDs ו-bDMARDs, שניתנו לחולים, כולל הערכת תגובה לטיפול.

ר-LORA, בהתאמה (p=NS). מדד VAS של חולה לא הייתה שונה בין הקבוצות. לא היה הבדל משמעותי בין הקבוצות מבחינת הימצאות חמסים (ארוזיות) במפרקים לפי צילומי רנטגן או הופעת ביטויים מחוץ למפרק. שיעור התמותה היה גבוה יותר ככל שחלה עלייה בגיל, עם מובהקות סטטיסטית בהשוואה בין EORA ל-LORA לעומת CORA.

התוצאות העלו, כי שיעור החולים שטופלו ב-MTX היה נמוך באופן משמעותי בקבוצות EORA (78.4%) ו-LORA (77.3%) לעומת CORA (94.9%) (טבלה 3). חולי CORA קיבלו בממוצע מינון שבועי של 13.6 מ"ג (SD 4.0) בדומה לחולי EORA – 12.7 מ"ג (SD 3.5, P=0.81). מינון שבועי של MTX בחולי LORA היה נמוך משמעותית בהשוואה ל-CORA – 10.8 מ"ג (SD 2.3, P<0.002). שיעור החולים המקבלים טיפול בקורטיקוסטרואידים עולה עם העלייה בגיל, ללא הבדלים סטטיסטיים בין הקבוצות, במינון יומי ממוצע של פרדניזון: CORA – 11.7±10.9 מ"ג; EORA – 9.3±6.3 מ"ג; ו-LORA – 12.2±8.3 מ"ג. נמצא הבדל משמעותי בין LORA לעומת CORA, כך שהסיכוי של חולי LORA לקבל טיפול בקורטיקוסטרואידים גדול באופן מובהק מהסיכוי של חולי CORA.

סיווגנו את החולים לתת קבוצות: חולים שלא קיבלו sDMARDs, חולים שקיבלו תרופה יחידה וחולים שקיבלו מישלב של שתי תרופות או יותר. בקבוצת CORA כל החולים קיבלו טיפול ב-sDMARDs; 92.3% מהחולים קיבלו שילובי תרופות בדומה לקבוצת EORA. רוב החולים קיבלו רק תרופה אחת, 4.5% מהחולים כלל לא קיבלו sDMARDs. טיפול ב-sDMARDs היה יחסית נמוך בכל הקבוצות. ניתן להסביר זאת בכך שבין השנים 2004–2000 הטיפולים הביולוגיים היו בראשית דרכם. שיעור החולים שלא קיבלו טיפול ב-sDMARDs או קיבלו רק טיפול ביולוגי אחד עולה ככל שהם מתקדמים בגיל. קיים שוני מובהק בנוגע לטיפול סגולי בהשוואה בין קבוצת EORA ל-LORA לעומת CORA, אך ללא הבדל משמעותי בין EORA ל-LORA.

הקבוצות: DAS28 מבוסס על שקיעת דם 1.08±6.46, 1.26±6.3 ו-1.01±6.59 בקבוצות CORA, EORA, LORA, בהתאמה (p=NS), והממוצע של DAS28 המבוסס על חלבון תגובתי C היה 1.18±5.23, 1.13±5.61, ו-1.04±5.63 ב-EORA, CORA, LORA.

טבלה 1:

מאפיינים דמוגרפיים וכלליים

משתנים	CORA	EORA	LORA	P value לעומת LORA	P value לעומת CORA	P value לעומת CORA
נשים (%)	64.1	48.6	61.4	0.25	0.24	0.17
יהודים (%)	25.6	75.7	90.9	0.072	0.001	0.001
ערבים (%)	74.4	24.3	9.1			
עישון (%)	33.3	53.6	21.1	0.01	0.23	0.12
משך מחלה (שנים, סטיית תקין)	8.4 (3.8)	7.8 (4.1)	5.9 (3.7)	0.09	0.004	0.24
ACPA חיובי (%)	59.5	50.0	42.4	0.54	0.16	0.44
RF חיובי (%)	73.0	60.6	59.5	0.92	0.18	0.24

CORA - Common Onset Rheumatoid Arthritis
 EORA - Elderly Onset Rheumatoid Arthritis
 LORA - Late Onset Rheumatoid Arthritis
 ACPA - Anti Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies
 RF - גורם שיגרותי

טבלה 2:

מאפיינים קליניים

משתנים	CORA	EORA	LORA	P value לעומת LORA	P value לעומת CORA	P value לעומת CORA
מספר מפרקים רגישים (מתוך 28, סטיית תקין)	12.7 (8.3)	12.7 (7.5)	11.8 (8.4)	0.62	0.61	0.99
מספר מפרקים נפוחים (מתוך 28, סטיית תקין)	8.8 (7.9)	9.3 (7.8)	9.5 (7.4)	0.92	0.68	0.77
שקיעת דם (מ"מ/שעה, סטיית תקין)	53.8 (27.5)	56.5 (23.9)	58.7 (31.6)	0.74	0.45	0.69
חלבון תגובתי C (מ"ג/ליטר, סטיית תקין)	27.1 (33.0)	34.9 (33.0)	19.6 (24.4)	0.07	0.38	0.38
רמת RF (יחידות/מל, סטיית תקין)	239.8 (331.6)	286.0 (300.0)	290.8 (653.9)	0.92	0.58	0.67
רמת ACPA (יחידות, סטיית תקין)	128.9 (155.3)	163.3 (277.8)	103.4 (165.0)	0.26	0.61	0.51
DAS28 לפי שקיעת דם (ממוצע, סטיית תקין)	6.3 (1.3)	6.5 (1.1)	6.6 (1.0)	0.63	0.31	0.60
DAS28 לפי חלבון תגובתי C (ממוצע, סטיית תקין)	5.3 (1.2)	5.6 (1.1)	5.6 (1.0)	0.93	0.30	0.32
הערכת חולה (VAS, מ"מ, ממוצע, סטיית תקין)	82.2 (23.0)	74.7 (19.3)	78.8 (20.6)	0.42	0.51	0.16
ארוזיות (% חולים)	61.2	27.8	15.0	0.18	0.88	0.24
חולים עם ביטוי חוץ מפרקי תמותה (% חולים)	5.1	18.9	4.5	0.06	0.90	0.08
	0	18.9	27.3	0.44	0.003	0.004

CORA - Common Onset Rheumatoid Arthritis
 EORA - Elderly Onset Rheumatoid Arthritis
 LORA - Late Onset Rheumatoid Arthritis
 ACPA - Anti Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies
 DAS - Disease Activity Score
 VAS - Visual Analogue Score

טבלה 3:

מאפיינים על טיפולים

טיפול בתרופות	CORA	EORA	LORA	P value לעומת LORA	P value לעומת CORA	P value לעומת CORA
מתוטרקסאט (%)	94.9	78.4	77.3	0.91	0.04	0.05
קורטיקוסטרואידים (%)	69.2	78.3	88.6	0.22	0.04	0.37
מספר sDMARDs (%)	0	0	4.5	0.002	0.0001	0.11
1 (%)	7.7	21.6	52.3			
2 < (%)	92.3	78.4	43.2			
מספר bDMARDs (%)	43.6	83.8	90.7	0.34	0.0001	0.0007
1 (%)	20.5	10.8	9.3			
2 < (%)	35.9	5.4	0			

CORA - Common Onset Rheumatoid Arthritis
 EORA - Elderly Onset Rheumatoid Arthritis
 LORA - Late Onset Rheumatoid Arthritis
 sDMARDs - Synthetic Disease Modified Anti Rheumatic Drugs
 bDMARDs - Biological Disease Modified Anti Rheumatic Drugs



שיעול על רקע אלרגי, ויראלי, או חיידקי?

BRONCHOLATE

כל שיעול והברונכולט שלו

חדש
במאחדת!
זמין בכללית,
מכבי ולאומית



BRONCHOLATE PLUS TABLETS

לשיעול והצטננות
המלווים בחום וכאבים

Each tablet contains: Paracetamol 400 mg, Pseudoephedrine HCl 30 mg, Diphenhydramine HCl 20 mg



BRONCHOLATE FORTE SYRUP

לשיעול חזק וטורדני
מלווה בגודש

Each 5 ml contains: Pseudoephedrine HCl 20 mg, Diphenhydramine HCl 10 mg, Codeine phosphate 5 mg



BRONCHOLATE SYRUP

לשיעול מלווה בגודש ונזלת

Each 5 ml contains: Pseudoephedrine HCl 20 mg, Diphenhydramine HCl 10 mg



אינו
מכיל
סוכר

BRONCHO-D SYRUP

לשיעול כרוני ולשיעול מטריד
במשך הלילה

Each 5 ml contains: Diphenhydramine HCl 10 mg, Ammonium chloride 136 mg



BRONCHO-KID SYRUP



לשיעול מלווה בגודש ונזלת
בטעם תות שילדים אוהבים

Each 5 ml contains: Pseudoephedrine HCl 20 mg, Diphenhydramine HCl 10 mg



1-800-800-678
www.meditec.co.il

דיון

הופעת מחלת דמ"ש [12,11,1]. הסתמנות מחלת דמ"ש עם גורם שיגרונתי או ACPA חיובי, עלולה להיות חמורה יותר בחולים מבוגרים [4]. חולים מבוגרים וקשישים יכולים להציג דמ"ש מלווה ב-ACPA חיובי ובכייל גבוה. פעילות מחלת דמ"ש בעת הופעתה על פי DAS28 לא הושפעה מגיל המטופלים. מחקר אחד העלה, כי פעילות המחלה הייתה זהה בחולי דמ"ש מתחת לגיל 60 ומעל לגיל זה [10,2]. בעת הופעת דמ"ש הייתה השפעה ניכרת של המחלה על איכות החיים בכל הגילים לפי VAS של החולה.

חולים בשלוש הקבוצות פיתחו חמסים (ארוזיות) במפרקים בשכיחות זהה. תוצאות דומות נראו גם לגבי ביטויים מחוץ למפרק. משך המחלה ושיעור התמותה בקרב החולים היה תלוי בגיל הופעת דמ"ש, בעיקר בהשוואה בין קבוצת LORA ו-CORA. בקבוצת LORA, משך המחלה היה קצר יותר ושיעור התמותה היה גבוה יותר. תוצאות המחקר שלנו מקבלות חיזוק מנתונים של מחקרים אחרים, אשר הודגמה בהם חומרת דלקת ניכרת בחולים בגילים מבוגרים – הן במישור המעבדתי (פעילות של תאי T) [13] והן במישור הקליני לפי בדיקת על שמע של המפרקים [14]. בשלוש קבוצות המחקר מצאנו הבדלים בולטים בגישה הטיפולית: פחות חולים בקבוצת LORA קיבלו sDMARDs; שיעור המקבלים MTX ומינון של MTX בקבוצה זו היה פחות משמעותי בהשוואה ל-EORA ו-CORA. ייתכן שעולה חשש למתן תרופה מדכאת חיסון המלווה בהשפעות לוואי לא מבוטלות לחולים עם ריבוי מחלות כרוניות.

לעומת זאת, שיעור החולים ב-EORA וב-LORA שקיבלו קורטיקוסטרואידים היה גבוה בהשוואה ל-CORA, והמינון של קורטיקוסטרואידים היה זהה בכל הקבוצות. בנוסף, הטיפול בקורטיקוסטרואידים גורם להשפעות לוואי לא מעטות [10,4]. הקווים המנחים לטיפול בדמ"ש [7] מחדדים את החיוניות במתן קורטיקוסטרואידים במצבים של התלקחות דמ"ש, אך מדגישים את הצורך בגמילה מהירה עם טיפול מוקדם ב-DMARDs – הן סינתטיים והן ביולוגיים, ללא קשר לגיל. נתונים בספרות על סבילות של טיפולים מסוג sDMARDs בחולים EORA ו-LORA, סותרים זה את זה [12,11]. ניכר שחולים מקבוצות EORA ו-LORA טופלו הרבה פחות ב-sDMARDs לעומת CORA. ייתכן שהסיבה לכך היא החשש של הרימטולוג המטפל מהשפעות לוואי במבוגרים ובקשישים, במיוחד בהיעדר מידע לגבי הטיפול ב-sDMARDs באוכלוסיות EORA ו-LORA. אין לשלול את החשש של המטופל עצמו מטיפול חדשני.

לפי הנתונים בספרות, לא נצפו הבדלים במספר מיקרי זיהום חיידקי קשה בהשוואה לחולים שקיבלו MTX לעומת נוגדי TNF בחולי דמ"ש שגילם מעל 65 שנים [15]. השוואה של טיפולים ביולוגיים שונים בקרב חולי דמ"ש בגילים שונים לא העלתה הבדל בין שתי הקבוצות [10,12,16–19]. קביעה של מחלת "דמ"ש קלה יותר" רודפת חולים שמחלתם פורצת בגיל מתקדם או בגיל קשיש, ומשפיעה על היקף הטיפול. התוצאה היא, שחולים מבוגרים וקשישים מקבלים לרוב טיפולים בקורטיקוסטרואידים, תוך זהירות במתן טיפולים סגוליים (ספציפיים), אף על פי שהנתונים בספרות מצביעים על עדיפות לטיפול ב-MTX ובמישלי תרופות DMARDs, כולל טיפולים סינתטיים וביולוגיים על פני קורטיקוסטרואידים, הן מבחינת יעילות והן מבחינת בטיחות [20].

במחקר הזה הועלתה השאלה, האם יש הבדלים בביטויים דמוגרפיים וקליניים בחולים שחלו בדמ"ש בגילים שונים. מקבוצת חולי דמ"ש שנבדקו באופן אקראי, ניתן היה לראות שקיימת קבוצה לא מבוטלת של חולים שפיתחו מחלה בגיל מבוגר וקשיש. בניגוד לפרסומים בספרות, לא מצאנו הבדלי מין ב-EORA, CORA ו-LORA. ממצאים דומים פרסמו Yaretsky וחב' [9]. הם דיווחו במאמרם על 23 חולים בדמ"ש בגיל צעיר (52.8 שנים) לעומת 36 חולים שלקו בדמ"ש בגיל מתקדם (70.3 שנים) [9]. הנתון הבולט היה השכיחות העולה של המחלה בקרב יהודים בהשוואה לערבית בקבוצות המבוגרים והקשישים.

במחקר שנערך בישראל נמצא, כי בקרב חולי דמ"ש יהודים מעל גיל 50 שנים, קיים קשר מיוחד עם Aw31 ו-HLA-DR4 ולא עם DR4, כמו באוכלוסיות אחרות [10]. במחקר הזה לא נבדקו פרמטרים גנטיים. עישון הוא אחד הגורמים החשובים להופעת דמ"ש. עישון קשור לתהליך של ציטרולינציה וליצירת נוגדני ACPA. במחקר זה לא נמצאו הבדלים בין אחוז המעשנים לעומת לא מעשנים, אך מצאנו שחולים בגילאים מתקדמים מפסיקים לעשן. החיסרון במחקר הוא בכך שלא נמצאו בתיקי החולים נתונים על עישון בעבר ועל היקף העישון (שנות קופסה). בתוצאות המחקר ניכר היעדר מוחלט של הבדלים בביטוי הקליני של דמ"ש בין קבוצות גיל שונות, בדומה לדיווחים בספרות [10,11]. לא נמצאו הבדלים במספר המפרקים המעורבים, ברמת מדדי דלקת וב-VAS של החולה. חולים בגילים מתקדמים יכולים לפתח תהליך דלקתי סוער עם ביטוי מעבדתי תואם. לחולים בקבוצות EORA ו-LORA הייתה עליה קלה ברמת שקיעת הדם, בדומה למחקרים אחרים. ההסבר לכך הוא קיום מחלות כרוניות אחרות, זיהומים, מחלות ממאירות וכדומה, בניגוד לנתונים בספרות על עלייה ברמות חלבון תגובתי C בעקבות העלייה בגיל [11,4].

מחקר זה בוצע על מדגם קטן, אך הומוגני, של חולי דמ"ש, ורמות חלבון תגובתי C נעו בטווח גדול. עובדה זו גרמה לפערים בסטיית תקן ולקושי בהצגת משמעות סטטיסטית. ניתן לסכם שבחולי EORA ו-LORA, לרמות שקיעת דם וחלבון תגובתי C יש משמעות רבה, ובדיקות אלו הן כלי עזר רגיש להערכת המצב הדלקתי בחולי דמ"ש מבוגרים וקשישים. העובדה שההבדלים בשיעור החולים עם גורם שיגרונתי ו-ACPA חיובי, ושממוצע הערכים גורם שיגרונתי ו-ACPA בין קבוצות הגיל השונות אינם מובהקים, מחזקת את ההשערה שהפרעה אימונולוגית עשויה להופיע במלואה כביטוי בכל גיל ולמרות הגיל. ידוע שהימצאות נוגדנים מסוג RF או ACPA מצביעה על מחלה קשה יותר. מהנתונים שלנו ניתן להסיק מסקנה, שגם בחולים מבוגרים וקשישים יש לבצע הערכה אימונולוגית מלאה. יש מחקרים המדווחים על ירידה בנשאות גורם שיגרונתי חיובי בקרב חולי דמ"ש מבוגרים, בעוד שתוצאות מחקרים אחרות מציגות נתונים הפוכים. גורם שיגרונתי חיובי קיים גם במחלות אחרות ואף בחולים בריאים עם התקדמות הגיל, ועובדה זו תורמת לירידה בסגוליות של גורם שיגרונתי, ללא תלות בגיל הופעת המחלה.

למרות שהסגוליות של ACPA גבוהה יותר, אין מספיק מידע בספרות המעיד על קשר בין רמת כיייל של ACPA וגיל

שלשול? כאבי בטן? גזים? קלקול קיבה? קלבטן פורטה ושקט בבטן

חדש במאחדת!
זמין בכללית,
מכבי ולאומית

קלבטן פורטה

קפלייה חזקה, בעלת השפעה
כפולה מהרגיל



הענות גבוהה לטיפול-עוצמה כפולה
כל קפלייה מכילה ריכוז כפול של החומר הפעיל, Bismuth Subsalicylate 524 mg.
מאפשר נטילת קפלייה בודדת למנה טיפולית, במקום שתי טבליות.

מנגנון פעולה ייחודי
שילוב Bismuth Subsalicylate במרכיבים הפעילים מאפשר פעילות אנטי בקטריאלית ואנטי וויראלית, יחד עם פעילות אנטי דלקתית ואנטי סקרטרורית.

פרופיל בטיחותי גבוה
התרופה אינה פוגעת בפריסטלטיקה של המעי.

מטיילים? קחו אתכם קלבטן פורטה!
מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea (TD)

קלבטן פורטה מיועד להקלה במקרים של:
✓ כאבי בטן עוויתית ✓ שלשול ✓ בחילה ✓ גזים ✓ קלקול קיבה
✓ קשיים בעיכול ✓ מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea



* מתחת לגיל 12 שנים
השימוש בהנחיית רופא

מתקדמים, ולאפשר לחולים מבוגרים וקשישים טיפול נאות, בדומה לחולים צעירים יותר.

מחקר זה מראה באופן מובהק, כי מבוגרים וקשישים שלקו בדמ"ש זקוקים לאותה התייחסות למחלה ולאותן אפשרויות טיפול בדומה לאלה הניתנות לכלל האוכלוסייה (תוך התייחסות למורכבות של הטיפול במבוגר או קשיש מבחינת ריבוי מחלות רקע ותרופות). תוצאות מחקר זה מצדיקות מחקרים נוספים פרוספקטיביים על יעילות ובטיחות טיפולים חדשניים בחולי דמ"ש מבוגרים וקשישים.

מחברת מכותבת: אלכסנדרה בלביר-גורמן

העלייה השנייה 8, חיפה 3109601

טלפון: 04-7772988

פקס: 04-7772985

דוא"ל: a_balbir@rambam.health.gov.il

לסיכום

במחקר הנוכחי, לא מצאנו הבדלים בביטויים קליניים ומעבדתיים בעת הופעת דמ"ש בהשוואה בין קבוצות החולים LORA, EORA, CORA בבחינת הנתונים הבאים: מספר המפרקים המעורבים, עלייה במדדי דלקת, הימצאות נוגדנים סגוליים, הופעת חמסים (ארוזיות) או תסמינים מחוץ למפרקים, שהיו זהים בשלושת הקבוצות מחקר.

גיל המטופל אינו קובע את החומרה והעוצמה של המחלה, ולכן לחולה מבוגר או קשיש יש להתייחס מבחינת ההערכה והטיפול בדומה לחולים צעירים יותר. למרות זאת, נמצא שחולים בגילים מתקדמים מקבלים טיפול מתון יותר בתרופות מסוג DMARDs, גם סינתטיים כמו MTX, מישלבי תרופות מסוג DMARDs סינתטיים וביולוגיים. כמו כן, חולים מקבוצת EORA ו-LORA קיבלו יותר קורטיקוסטרואידים. ייתכן שהגיע הזמן לשנות את התפיסה המיושנת לגבי דמ"ש קל יותר בגילים

ביבליוגרפיה

- Doran MF, Pond GR, Crowson CS & al, Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
- Soubrier M, Mathieu S, Payet S & al, Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):290-6.
- McInnes IB & Schett G, The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
- Atzeni F, Talotta R, Masala IF & al, Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):512-516.
- Goldman K, Gertel S & Amital H, Anticitrullinated peptide antibodies is more than an accurate tool for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(9):516-9.
- Farheen K & Agarwal SK, Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9 Suppl B):S09-13.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J & al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977.
- Majithia V, Peel C & Geraci SA, Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Geriatrics*. 2009;64(9):22-8.
- Yaretzky A, Feldman J, Alterman P & Finkeltoy B, Rheumatoid arthritis in the elderly. *Harefuah*. 1997 Jan 1;132(1):10-3, 72.
- Schiff B, Mizrahi Y, Orgad S & al, Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(4):403-4.
- Masdottir B, Jónsson T, Manfiredsdottir V & al, Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1202-5.
- Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S & al, The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):115.
- Pawłowska J, Smoleńska Z, Dąca A & al, Older age of rheumatoid arthritis onset is associated with higher activation status of peripheral blood CD4(+) T cells and disease activity. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(2):157-64.
- Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freissmuth E & al, Elderly- versus younger-onset rheumatoid arthritis: higher levels of ultrasound-detected inflammation despite comparable clinical disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(2):304-8.
- Tutuncu Z, Reed G, Kremer J & Kavanaugh A, Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1226-9.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME & al, Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1754-64.
- Kobak S & Bes C, An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(1):3-11.
- Sugihara T & Harigai M, Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging*. 2016;33(2):97-107.
- Martin WJ, Shim M, Paulus HE & al, Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less Health Assessment Questionnaire-Disability Index and Clinical Disease Activity Index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(6):301-5.
- Innala L, Berglin E, Möller B & al, Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R94.

VITAMIN D₃ 1000

Colecalciferol

מונע כ- 30% מהשברים האוסטאופורוטיים¹

רק טיפול בתרופה מבטיח קבלת מינון ויטמין D₃ מדויק!!!
על פי מחקר שפורסם ב-JAMA¹:

- תוספי תזונה אינם מכילים כמות נדרשת של חומר פעיל
- בין התוספים שנבדקו נמצאו טבליות המכילות רק 9% מהחומר הפעיל

VITAMIN D₃ 1000 היחיד בישראל הרשום כתרופה

- ✓ תכולת החומר הפעיל מדויקת ואחידה בכל טבליה
- ✓ מוצר באיכות גבוהה ומבוקרת
- ✓ עומד בכל הבדיקות המחמירות הנדרשות על ידי משרד הבריאות כולל בדיקת תכולה של החומר הפעיל בטבליה

מחיר: **16.20 ₪ בלבד** לאריזת 30 טבליות

ניתן להשיג בכל בתי המרקחת בארץ

מכבי - בסל המוצרים

מבוטחי כללית, מאוחדת ולאומית -

יש להפנות את המטופל עם מרשם ידני

ל-VITAMIN D₃ 1000 לרכישה בכל אחד

מבתי המרקחת הפרטיים ורשתות הפארם

1. "Over-the-Counter and Compounded Vitamin D: Is Potency What We Expect?". JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):585-6

