

הקמת רשם למחלות מעי דלקתיות במכבי שירותי בריאות - פרי חיבור רפואת בתי החולים והקהילה

תקציר:

הקדמה: מחלות מעי דלקתיות הן גורם תחלואה משמעותי המחייב טיפול ארוך טווח, רב תחומי ויקר, והן פוגעות באופן שכיח יחסית בקבוצת הגיל הצעירה. ההתקדמות המשמעותית שחלה בטכנולוגיות האבחוניות והטיפוליות בתחום מצריכות מיפוי ומעקב של החולים, הן בבתי החולים והן בקהילה, לשם ייעול ובקרה של טיב השירות והפקת לקחים מערכתיים.

מטרה: הקמת רשם לחולים בממ"ד במכבי שירותי בריאות, לשם איתור וניטור המשכי של חולי ממ"ד במטרה לטייב מעקב וטיפול, לייצר שימוש מושכל במשאבים ולקדם מחקר.

רויטל קריב^{3,2,1}
דן טרנר⁴
יוסי רוזנבלום⁵
ורד מורד⁵
ניר זיגמן⁵
מירה פרידמן⁴
גילי פוכט⁴
אורן לדר⁴
מלכה אביצור⁴
איריס גורן⁵

שיטות: לנוכח המורכבות באיתור חולים בממ"ד, חברנו לפרויקט לאומי ששם לו למטרה לפתח אלגוריתמים ממוחשבים בממ"ד ברשות צוות ממרכז רפואי שערי צדק. הפרויקט אגד נתונים מכל קופות החולים בארץ ומבתי חולים שונים. בפרויקט נבדקו אלגוריתמים שונים להמצאות, היארעות והפרדה בין חולי קרוהן לדלקת כרכשת מכייבת. בסופו של התהליך נבחר האלגוריתם בעל הדיוק הגבוה ביותר להפרדה בין חולים לכאלו שאינם חולים, הכולל מספרי אבחנות, משך מתן תרופות ספציפיות ומספרי רכישות. אלגוריתם זה תוקף בקוהורט נפרד על ידי סקירת תיקים.

¹חטיבת הבריאות, מכבי שירותי בריאות
²מכון לגסטרואנטרולוגיה, המרכז הרפואי תל אביב
³הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
⁴המכון לגסטרואנטרולוגיה, כבד ותזונה בילדים על שם ג'ולייט קיידן, מרכז רפואי שערי צדק, האוניברסיטה העברית, ירושלים
⁵מדיקל אינפורמטיקס, מכבי שירותי בריאות

תוצאות: בהיתן הקריטריונים של הרשם, נספרו במכבי 14,488 חולי ממ"ד, מתוכם 13,000 פעילים. במקביל הוקמה מערכת למעקב אחר המטופלים ברשם, לניטור שוטף של מידע קליני, תרופתי ומעבדתי.

כל המעוניין בנספחים (נספח 1: קודי אבחנות ברשם, ונספח 2: רשימת התרופות) נא לפנות למחבר המכותב.

דיון וסיכום: הקמת רשם לחולים עם ממ"ד התאפשרה עקב שילוב בין הבנה מעמיקה של המחלה מצד מרכזי התמחות אקדמיים לבין אלגוריתמיקה מתקדמת ומסדי נתונים קהילתיים. הפרויקט עובר צעד קדימה עם הקמת רשם קליני וכלי מחשובי שוטף לניהול אוכלוסייה כרונית. הרשם ישמש כבסיס לניהול רפואי איכותי וכלי למעקב, תקשורת, בקרה, ומחקר פרוספקטיבי.

מילות מפתח: מחלות מעי דלקתיות; מחלת קרוהן; דלקת כרכשת מכייבת; רשם; אלגוריתם; ניהול אוכלוסייה כרונית; קריטריונים לזיהוי.
KEY WORDS: Disease; Registry Bowel disease; Ulcerative colitis; Identification criteria; Algorithm; Inflammatory Crohn

הקדמה

בהתפתחות המינית, וכן ירידה בצפיפות העצם. מחלות אלו קשורות בעלייה בשכיחות התחלואה בסרטן המקושרת הן לתהליך הדלקתי הכרוני והן לטיפול בתרופות [9]. האטיולוגיה שבבסיס ממ"ד מורכבת, וכוללת שילוב של רקע גנטי מתאים עם מערכת חיסונית מועדת וחשיפות שונות כגון תזונה וגורמים זיהומיים ואימונוגניים שונים העלולים כולם לגרום לדיסביוזיס [2, 13-16]. לנוכח קשת תסמינים קליניים רחבה מאוד, הליכי האבחון והטיפול כוללים היבטים תזונתיים, תרופתיים (לרוב תרופות מדכאות חיסון) וניתוחיים תוך ניטור הדוק של פעילות המחלה [2, 10-12].

בשנים האחרונות חלה עליה משמעותית בהיצע של טכנולוגיות אבחוניות וטיפוליות בתרופות, בעיקר טיפולים

אחד האתגרים המרכזיים של הרפואה היום היא ההתמודדות עם ניהול חולים במחלות כרוניות [1]. מחלות מעי דלקתיות (ממ"ד¹) הן גורם משמעותי בתחלואה כרונית בגיל הצעיר עם עלייה משמעותית בתחלואה זו בשנים האחרונות [2-5]. ממ"ד מתבטאות בדלקת כרונית במעי, ומחלת קרוהן עלולה לפגוע בכל חלק מהפה ועד לפי הטבעת, בעוד שדלקת כרכשת מכייבת (קוליטיס כיבית) מערבת את הכרכשת (המעי הגס) בלבד [6, 7]. מעורבות מחוץ למעי נצפית עד ב-50% מהחולים ותיתכן אף טרם האבחנה, כגון תופעות בעור, בעיניים, במרפקים ובכבד, ומצבים של קרישיות יתר [8]. במחצית מהילדים עם מחלת קרוהן ניתן לראות פגיעה בגדילה ואיחור

זאת על פי קריטריונים הנקבעים בשיתוף עם מומחים מתחום הרשם [30].

הרשמים במכבי שירותי בריאות הם ממוחשבים ואוטומטיים; הם מתעדכנים ברמה יומית עד חודשית. הם מתבססים לרוב על שילוב של מספר קריטריונים (למשל אבחנות ותוצאות מעבדה, או טיפול, או אבחנה וטיפול בתרופות כדי לוודא דיוק גבוה, ומכילים מידע משנת 1990. יתרונם הגדול של הרשמים הרפואיים של מכבי הוא שרשימות החולים מופיעות בפרופיל הרופא, כך שהרופאים יכולים להיות חלק מטיוב הרשם באופן קבוע על ידי עדכון אמיתות הרישום. הרשם לממ"ד הוא הראשון המתבסס על עבודה שנעשתה בכלים של אינפורמטיקה ובצורת מחקר מבחינת סגוליות ורגישות.

שיטות

הגדרת קריטריונים לאיתור חולים עם מחלות מעי דלקתיות ותוצאות ראשוניות

פרויקט הגדרת קריטריונים לאיתור חולים במחלות מעי דלקתיות ברמה הארצית התבצע בהובלת המרכז הרפואי שערי צדק בשיתוף ארבעת קופות החולים ושישה בתי חולים נוספים (איכילוב, תל השומר, רמב"ם, סורוקה, בילינסון והדסה) ובמימון קרן הלמסלי. ראשית, פותחו ותוקפו אלגוריתמים ממוחשבים לאיתור מדויק של ממ"ד מתוך מחשבי הקופות וכן לקביעת תאריך האבחנה המשווער, מתוך מטרה לאחד את נתוני החולים מארבע הקופות. עיבוד המידע נועד להיות נגיש לרופאים וחוקרים גם מחוץ לצוות המחקר,

כך שמדובר בפרויקט לאומי בעל חשיבות בין-לאומית. תהליך פיתוח האלגוריתמים התבצע באופן בלתי תלוי בארבע הקופות לנוכח השונות של מערכת המחשוב. נציג בקצרה את התהליך בקופת חולים מכבי: במכבי נחקרו אבחנות משני מאגרי מידע שחופפים באופן חלקי: ה-AS400 וה-MRDB (medical records database), ה-AS400 נחשב אמין יותר, וכולל בעיקר אבחנות ממרפאות בקהילה, ואילו ה-MRDB כולל מידע נוסף. נשלפו כלל המבוטחים עם קוד אחד

לפחות (קוד=אבחנה הקשורה לממ"ד שנרשמה על ידי רופא בעת ביקור) של ממ"ד (שאותרו באמצעות ICD9 או קודים פנימיים של מכבי), ולאחר מכן, הוצאת אבחנות עם תוספת של rule out או suspected.

ל-21,486 ממבוטחי מכבי היה לפחות קוד אחד שמתאים לממ"ד, כשליש מתוכם עם קוד אחד בלבד לאורך זמן המחשוב, נתון המחשיד לאבחון חיובי כזוב. לכן הוכן קובץ שהכיל 1,246 חולי ממ"ד מבוטחי מכבי מוכחים (true positives) על ידי סקירה ידנית של תיקי החולים, ו-470 מטופלים שנראו במרפאות גסטרו אך לא כחולי ממ"ד (true

biologians, ובמקביל גם האמירו עלויות הטיפול [17,18]. לפיכך, ניהול המחלה מחייב התמקצעות וצוות רב תחומי. בהיבט הניהולי קיימים מספר אתגרים: (1) אוכלוסיית החולים בממ"ד היא הטרוגנית ובחלקה הגדול היא של צעירים, ששיעורם במכבי שירותי בריאות גדל והולך; (2) שיעור לא מבוטל אינו נמצא במעקב רפואי סדיר על ידי רופא המשפחה ולכן מועד לסיבוכים; (3) חלק משמעותי מהטיפול והמעקב אינו מתבצע בקהילה, ולכן קיים קושי להעריך מדדים הקשורים לתחלואה ולטיפול; (4) ההאצה העצומה בטיפולים התרופתיים הביולוגיים גוררת מדדי בקרה ואיכות קליניים הקשים לאכיפה ולבקרה (לדוגמה: נימוק והצדקה לשינויים בטיפול בתרופות, מתן חיסונים בשל הדיכוי החיסוני, הפניות למעקב עור וגניקולוגיה); (5) עלויות הטיפול, בעיקר הטיפולים בתרופות, הן גורם כלכלי משמעותי בתקציב תחום הגסטרואנטרולוגיה [19]. הפוטנציאל הקליני והמחקרי של רשמים רפואיים מתוקפים לחולים במחלות מעי דלקתיות מוכר ממדינות אחרות בעולם; רשמים הוקמו באונטריו קנדה, באנגליה ובסקנדינביה על בסיס אלגוריתמים שונים [20–23]. הקמת רשמים כאלו מחייבת בראש ובראשונה פיתוח אלגוריתמים מתוקפים הכוללים קודים אדמיניסטרטיביים לפי ICD9, וכן תרופות ופרוצדורות מקומיות, לשם איתור וזיהוי אמנים של החולים [24,25]. כיום אין קריטריונים גלובליים לרשם ממ"ד.

רשמים רפואיים במכבי שירותי בריאות

הוכח כי בניית רשמים רפואיים משפרת את ניהול המחלה של חולים כרוניים, את הטיפול בהם ואת המעקב [26–28]. גישה אינטגרטיבית ומערכתית זו מכוונת לשיפור איכות הטיפול הרפואי. מחד גיסא, היא תומכת ברופאים ובמטפלים על ידי זיהוי מטופלים הזקוקים להתערבות, ומאידך גיסא היא מאפשרת למערכת המנהלת לרכז את המידע ולהתירע לגבי חולים שלא מגיעים ליעדי הטיפול או לא מבצעים את המעקב המומלץ.

מכבי שרותי בריאות עובדת עם רשמים החל משנת 1999 [29]. במהלך השנים נבנו במכבי כ-12 רשמים רפואיים חלקם של מחלות כרוניות כמו רשם סוכרת שהיה הרשם הראשון, לב וכלי דם, יתר לחץ דם, סרטן, מחלת ראות חסימתית, מחלת כליה כרונית, ורשם תחלואת עצם (אוסטיאופורוזיס), אי פוריות ומחלות קשות בבריאות הנפש, וכן רשמי טרום תחלואה כגון טרום סוכרת והפרעות משקל [29,30]. רשמים אלו מהווים בסיס להתערבויות טיפוליות, מעקב, שפור הטיפול, ועליהם מתבססים חלק גדול ממדי האיכות של הקופה.

מכבי אימצה את פיתוח הרשמים כתפיסה אסטרטגית היוצרת שפה אחידה בארגון, ומשתפת פעולה עם קופות אחרות שהתעניינו בבניית רשמים ותורמת מהידע שנצבר בתהליכי בניית הרשמים לתוכנית המדדים הלאומית. הייחודיות, גם ביחס למדינות אחרות, הינה בהיקף המידע הפרטני הקיים ובמשך הזמן בו המידע קיים כממוחשב (משנות התשעים ועוד קודם בחלק מהנושאים), וכן בשימוש ברשם כבסיס לטיפול בחולה, במדדי האיכות ובמערכת חכמה. הרשמים מאגדים מידע מכל בסיסי הנתונים של מכבי כולל אשפוזים, ביקורים, תרופות, ותוצאות מעבדה – כל

ממ"ד כגון פרוצדורות (קולונוסקופיות, בדיקת דימות של הבטן וכדומה), תרופות אופייניות למחלה (דרך קודי מעקב פנימיים של מכבי המצביעים על ניפוק התרופה) וביקורים אצל רופאים מומחים. על בסיס קובץ זה נסקרו כמעט 1,000 שילובים קליניים שונים העשויים לאתר במדויק חולי ממ"ד במקביל לשיטות סטטיסטיות מתקדמות, עד שנמצא האלגוריתם בעל הדיוק הגבוה ביותר. האלגוריתם שנבחר משלב מספר אבחנות השייכות לקודים של ממ"ד ותועדו במערכות מכבי, משך מתן תרופות לממ"ד ומספר רכישות של תרופות אלו (תרשים 1). כמו כן, פותחו אלגוריתמים נפרדים לקביעת תאריך האבחנה (לקובץ היארעות) והפרדת אבחנה של מחלת קרוהן לחולה לעומת דלקת כרכשת מכייבת. לסיכום, נבנה קוהורט עצמאי של 40,000 מבוטחי מכבי שנשלפו באופן אקראי כדי לתקף את האלגוריתם.

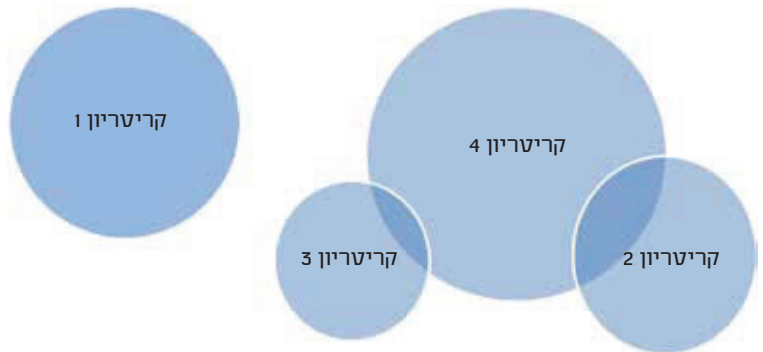
תוצאות

בתהליך בדיקה ידנית של הקריטריונים לגבי מטופלי מכבי בקרב הקבצים שנבנו, נמצא כי קיום של שש אבחנות מצטברות לפחות דייק ב 91% באבחנת ממ"ד, וכשהיו 1-6 אבחנות היה צורך במשתנים מאמתים בצורת טיפול בתרופות. בקרב קוהורט התיקוף, 373 מתוך 40,000 היו בעלי קוד אחד של ממ"ד לפחות, ול-77 נוספים לא היו אבחנות, אולם הם רכשו תרופות הקשורות לממ"ד. שני סוקרים עצמאיים עברו על התיקים הרפואיים של 445 מתוך 450 המבוטחים עם חשד כלשהו לממ"ד כדי להכריע מי אכן חולה ומי לא. שיעור ההסכמה בין הסוקרים היה מצויץ (96%). ממצאי התיקוף הוכיחו כי כמעט כל חולי ממ"ד מזוהים על ידי לפחות קוד אחד רלוונטי בקופה, אך כשליש מתוכם (30.3%) לא חולים (תוצאה חיובית כזובה), בייחוד אלו עם פחות משש אבחנות. לאלו יש צורך במשתני אימות נוספים בצורת טיפול. האלגוריתם הנבחר במכבי נהנה כאמור מרגישות 88%, סגוליות 99.9 אחוז, ערך מנבא חיובי 95% וערך מנבא שלילי 99.9%. שליפת נתונים לפי הקריטריונים של הרשם העלתה 15,103 חולים. פילוח החולים לפי הקריטריונים להכללה מובא בטבלה 1; 3% מהחולים נכנסו על בסיס שילוב שני קריטריונים.

דיון וסיכום

הקמת רשם למחלות מעי דלקתיות במכבי מהווה צעד משמעותי לטיפול בחולי ממ"ד בארץ. הרשם יאפשר זיהוי של החולים ומעקב לאורך זמן אחר מצבם הרפואי, היענות לטיפול, סיבוכים עוד. כמו

תרשים 1:
קריטריוני הכללה ברשם



קריטריון 1	שש אבחנות ומעלה	Crohn's ,UC ,IBD Uns
קריטריון 2	5-1 אבחנות ורכישת 2 תרופות בפער של מעל 90 יום	Biologic ,Thiopurines ,5-ASA, Budesonide
קריטריון 3	5-1 אבחנות ורכישת 3 תרופות אי פעם	Biologic ,Thiopurines ,5-ASA Budesonide
קריטריון 4	5-1 אבחנות ורכישת 2 תרופות	מקבוצות חוקנים 5-ASA וסטרואידים

(negative). מקור הקובץ היה בעיקר מבתי החולים שהשתתפו בפרויקט אך גם ממשבי הקופה כדי להגדיל את הקבוצה. כ-98% מהחולים המוכחים שהגיעו מבתי החולים זוהו בקופה על ידי לפחות קוד אחד דבר המצביע שהעדר קוד ממ"ד שולל כמעט בוודאות המצאות המחלה. בשלב זה עברנו לבחון את הצד השני: האם קיום קוד בהכרח מצביע על קיום מחלה. במסגרת המחקר נעשה שיתוף פעולה עם מכון גרטנר כדי לפתח אלגוריתם מזהה דרך שיטות, המבוסס על הנתונים ללא שיקול דעת קליני.

machine learning¹ number approach algorithm

אלגוריתם זה הראה רגישות של 87.2% וסגוליות של 99.9%, ערך מנבא חיובי של 99% וערך מנבא שלילי של 99.9%. גישה אלגוריתמית נוספת (clinical approach algorithm) כללה שימוש בנתונים עצמם בנוסף להיגיון קליני ובדיקת שילובים שונים של פרמטרים לבחינת התוצאה הטובה גם מבחינה קלינית. בסופו של דבר הגישה הזו נתנה תוצאה טובה יותר מהאלגוריתם "המספרי" - רגישות של 88%, סגוליות של 99.9%, ערך מנבא חיובי של 95% וערך מנבא שלילי של 99.9%. נעשה שימוש בנתונים קליניים העשויים לאשש אבחנת

טבלה 1:

התפלגות אוכלוסיית הרשם לפי קריטריונים

תיאור	קריטריון	כמות	אבחנות	תרופות
שש אבחנות	1	12,505	83%	--
אבחנות עם שתי רכישות	2	86	1%	שתי רכישות בפער של מעל 90 יום
אבחנות ושלוש רכישות	3	1,434	9%	לפחות שלוש רכישות
אבחנות ושתי רכישות חקנים	4	699	5%	לפחות שתי רכישות שונות (תאריכים שונים)
שילוב של קריטריונים 3+4	4+3	379	3%	
סה"כ		15103	100%	

להיארעות לחולים בממ"ד. הפרויקט שילב נתונים ונכונות מצד הקופות ורוב בתי החולים הגדולים בארץ, יחד עם אלגוריתמיקה וידע קליני מעמיק של המחלות. התהליך האחד לפיתוח ותיקוף אלגוריתמים דומים בשלוש הקופות האחרות, מאפשר כעת איחוד כלל נתוני מטופלי ממ"ד בארץ לצורך מענה על שאלות של קבוצות מחקר. ברמה הקלינית, אין ספק שהקמת הרשם תסייע להתמקדות וקידום הטיפול באוכלוסיית חולים מורכבת וצעירה זו מבחינה קלינית ומחקרית. הרשם יעבר עם הזמן תהליך טיוב מהשטח דרך היזון חוזר של הרופאים הראשוניים. רשם חכם ייעודי מסוג זה יכתוב בעתיד את איכות הרפואה במחלות כרוניות ומורכבות הדורשות ניהול רפואי איכותי ותקשורת עם המטופלים. ●

מחברת מכותבת: רויטל קריב
 רחוב וייצמן 14 תל אביב
 דוא"ל: 03-6974458
 בקס: 03-6974868
 דוא"ל: revitalk@tlvmc.gov.il

כן, לנוכח הצעדים המשמעותיים שנוקט משרד הבריאות להכנסת מדדי איכות בקהילה ובתי החולים, יאפשר הרשם מדידה ברמה גבוהה של מדדים אלו לדוגמה – מתן חיסונים, ועל יד התראות לשטח – העלאת שיעור המדדים שייקבעו. הרשם יאפשר הטמעת כלים ניהוליים ורפואיים לטובת המטופלים שיכללו התראות, העברת מידע למטופלים, ניטור ספציפי והדרכות לרופאים. כלי זה הוא דוגמה לתהליך עבודה משותף בין חטיבת הבריאות במטה מכבי לרופאי המשפחה והגסטרואנטרולוגים שבשטח. הרשם ישמש ככלי למחקר איכותי בנושא ממ"ד לקידום התחום. מערכת ניהול האוכלוסייה הכרונית שנבנתה במקביל לרשם מאפשרת קבלת נתונים לאורך זמן לגבי מתן תרופות, ניתוחים ומצבי תחלואה שונים, וכן הצלבה עם רשמים אחרים במכבי. רשם מסוג זה יכול לסייע גם למחקרים קליניים התערבותיים באוכלוסייה זו.

לסיכום

הקמת הרשם התאפשרה תודות לשיתוף פעולה עם פרויקט מחקר ארצי לפיתוח אלגוריתם להמצאות ואלגוריתם

ביבליוגרפיה

<p>1. Murray CJ & Lopez AD, Measuring the global burden of disease. N Engl J Med. 2013 Aug 1;369(5):448-57.</p> <p>2. Rosen MJ, Dhawan A & Saeed SA, Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents JAMA Pediatr. 2015 Nov;169(11):1053-60.</p> <p>3. Bequet E, Sarter H, Fumery M & al, Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. J Crohns Colitis. 2017 May 1;11(5):519-526.</p> <p>4. Van den Heuvel TRA, Jeuring SFG, Zeegers MP & al, A 20 year temporal change analysis in incidence, presenting phenotype and mortality in the Dutch IBDSL cohort - Can diagnostic factors explain the increase in</p>	<p>IBD incidence?, J Crohns Colitis. 2017 Apr 20.</p> <p>5. Kaplan GG & Ng SC, Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec;1(4):307-316.</p> <p>6. Magro F, Gionchetti P & Eliakim R, Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):649-670.</p> <p>7. Gomollón F, Dignass A, Annesse V & al, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's</p>	<p>Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017 Jan; 11(1):3-25.</p> <p>8. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR & al, The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Mar;10(3):239-54.</p> <p>9. Annesse V, Beaugerie L, Egan L & al, European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis. 2015 Nov;9(11):945-65.</p> <p>10. Krijne JE, Lie MR, Vogelaar L & van der Woude CJ, Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016 Jan;10(1):105-11.</p> <p>11. Gionchetti P, Dignass A, Danese S & al, 3rd</p>	<p>European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. J Crohns Colitis. 2017 Feb;11(2):135-149.</p> <p>12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R & al, Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 2017 Jun 1;11(6):649-670.</p> <p>13. Mirkov MU, Verstockt B & Cleynen I, Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;2(3):224-234.</p> <p>14. Knights D, Lassen KG & Xavier RJ, Advances</p>
---	--	--	--

- in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1505-10.
15. *Kostic AD, Xavier RJ & Gevers D*, The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489-99.
16. *Rapozo DC, Bernardazzi C & de Souza HS*, Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 28;23(12):2124-2140.
17. *van der Valk ME, Mangen MJ & Leenders M*, Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014 Jan;63(1):72-9.
18. *Niewiadomski O, Studd C, Hair C & al*, Health Care Cost Analysis in a Population-based Inception Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients in the First Year of Diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2015 Nov;9(11):988-96.
19. *Rubin DT, Mody R, Davis KL & al*, Real-world assessment of therapy changes, suboptimal treatment and associated costs in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1143-55.
20. *Herrinton LJ*, Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(8): p. 1998-2006.
21. *Lewis JD*, Validity and completeness of the General Practice Research Database for studies of inflammatory bowel disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2002. 11(3): p. 211-218.
22. *Fonager K*, Assessment of the Diagnoses of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Danish Hospital Information System. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31(2): p. 154-159.
23. *Büsch K*, Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2014. 39(1): p. 57-68.
24. *Benchimol EI*, Development and use of reporting guidelines for assessing the quality of validation studies of health administrative data. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(8): p. 821-9.
25. *Rezaie A*, Development and validation of an administrative case definition for inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*, 2012. 26(10): p. 711-7.
26. <https://www.nih.gov/health-information/nih-clinical-research-trials-you/list-registries>
27. *Van der Veer SN, de Keizer NF, Ravelli AC & al*, Improving quality of care. A systematic review on how medical registries provide information feedback to health care providers. *Int J Med Inform*. 2010 May;79(5):305-23
28. *Spooner SA, Classen DC* Data standards and improvement of quality and safety in child health care. *Pediatrics*. 2009 Jan;123 Suppl 2:S74-9
29. *Heymann A, Chodick G, Halkin H & al*, The implementation of managed care for diabetes using medical informatics in a large Preferred Provider Organization. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:290-8.
30. *Varda Shalev, Gabriel Chodick, Iris Goren & al*, The use of automated patient registry to manage and monitor cardiovascular conditions and related outcomes in a large health organization. *Intl J Cardiol* 2011;152:345-9.

כרוניקה

קבוצה חדשה של אנטיביוטיקה נגד חיידקים גרם שליליים



חדשה לעיכוב גידול חיידקים, באמצעות מנגנון שלא טופל עד כה. מנגנון הפעולה עוקף עמידויות לאנטיביוטיקה הנמצאות בקרב חיידקים ושומר על פעילות נוגדת בחיידקים גרם שליליים בעלי עמידויות רבות.

נתונים אלה התקבלו בניסויים במבחנה ואושרו במספר דגמי בעלי חיים. החוקרים מציעים כי דוגמה זאת לאופטימיזציה של אנאלוגים של ארילומיצין כמו G0775 יכולה להיות דרך טיפולית בזיהומים של חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה קלאסית.

איתן ישראלי

חיידקים עמידים לאנטיביוטיקה מתפשטים בקצב מדאיג ובתי חולים ובסביבה, ולמרות מאמצי מחקר נרחבים, לא אושרו חומרים אנטיביוטיים נגד חיידקים גרם שליליים בחמישים השנים האחרונות.

סמית וחב' (Nature 2018;561:189) מדווחים על פיתוח חומרים טבעיים מקבוצת ארילומיצין, בעלי פעילות מועטה וטווח מצמצם, שעל ידי אופטימיזציה התקבל חומר הנקרא G0775, מולקולה בעלת פעילות חזקה ורחבת טווח נגד חיידקים גרם שליליים. החומר מעכב פפטידאזה מסוג 1, שהוא מטרה