

# הטיפול בטרשת נפוצה - 2019

תקציר:

טרשת נפוצה (ט"נ, MS)<sup>1</sup> היא מחלה דלקתית-דמיאלניטיבית ונוונית כרונית של מערכת העצבים המרכזית (מע"מ)<sup>2</sup> בעלת מאפיינים אוטואימוניים. המחלה מתאפיינת מבחינה פתולוגית במוקדים של תסנין תאי דלקת חד גרעיניים (מונוקלאריים), דמיאליניזיה עם דרגות שונות של רמיאליניזיה, איבוד של אקסונים וגליזיס המפוזרים במוח ובחוט השידרה, ומבחינה קלינית באירועים של הפרעות ניורולוגיות מגוונות המפוזרות במקום ובזמן. הבנה טובה יותר של הפתוגנזה החיסונית של המחלה הובילה לפיתוחן של מגוון תרופות אימונומודולטוריות ב-25 השנים האחרונות אשר מדכאות את פעילות המחלה ומפחיתות התקפים או את התקדמות הנכות. התרופות הראשונות הכוללות מספר סוגים של אינטרפרון בטא וגליטירמר אצטט ניתנות בזריקות, מראות השפעה מתונה יחסית על שיעור ההתקפים והתקדמות הנכות, ומתאפיינות ברמת בטיחות גבוהה גם לטווח ארוך. מספר תרופות פומיות וביולוגיות אשר פותחו בעשור האחרון מראות יעילות גבוהה יותר ומשטרי מינון ומתן נוחים יותר, אולם גם נושאות בחובן מספר סיכונים והשפעות לוואי חדשות, חלקן חמורות, אשר עשויות להגביל את הטיפול בהן ולהצריך בחירה מדוקדקת של מטופלים מתאימים ותוכניות מעקב ובטיחות קפדניות. האפשרויות הטיפוליות השונות, מידת השפעתן על המחלה בשלביה השונים והבנת הנזק המוחי הבלתי הפיך המתרחש כבר מתחילת המחלה הובילו לפרדיגמות טיפוליות חדשות כיום הכוללות טיפול מוקדם, מותאם אישית, ושאיפה למצב של חוסר כל עדות לפעילות המחלה. מטרות סקירה זו הן: (1) לתאר את התרופות האימונומודולטוריות השונות שבשימוש (או שצפויות להיכנס לטיפול בקרוב) ומקומן בטיפול בטרשת נפוצה על בסיס מנגוני הפעולה האימונולוגיים שלהן; (2) להציע בחירת טיפול אינדיבידואלית ותבניות טיפול המבוססות על הגישות החדשות בטיפול בטרשת נפוצה.

רון מילוא<sup>1</sup>  
דימיטריוס קרוסיס<sup>2</sup>

<sup>1</sup>המחלקה לניורולוגיה, מרכז רפואי ברזילי אשקלון, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב  
<sup>2</sup>המחלקה לניורולוגיה והמרכז לטרשת נפוצה - היחידה לניורואימונולוגיה, בית חולים הדסה עין כרם, האוניברסיטה העברית, ירושלים

מילות מפתח: אימונומודולטורי; טרשת נפוצה; יעילות; מנגוני פעולה; פעילות מחלה.  
KEY WORDS: Efficacy; Immunomodulatory; disease activity; Mechanisms of action; Multiple sclerosis

## הקדמה

טרשת נפוצה (ט"נ) היא מחלה דלקתית-דמיאלניטיבית כרונית של מערכת העצבים המרכזית (מע"מ) המהווה גורם עיקרי לנכות בגיל הצעיר. העדויות מצביעות על תגובה אימונולוגית חריגה כנגד אנטיגנים של מע"מ בשילוב עם נטייה גנטית וגורמים סביבתיים כבסיס להתפתחות המחלה [1, 2]. ט"נ פוגעת בעיקר באנשים צעירים, יותר בנשים (פי 3 מבגברים) ושכיחותה נמצאת בעליה. למחלה פיזור גיאוגרפי ואתני בלתי אחיד [2], היא שכיחה יותר במדינות אירופה ואמריקה הצפונית ונדירה באפריקה, מזרח אסיה ודרום אמריקה. ההערכה שבישראל יש כ-6,000 חולים בט"נ. המאפיינים הפתולוגיים של המחלה – דלקת, דמיאליניזיה, איבוד אקסונים וגליזיס – מערבים את החומר הלבן וגם את החומר האפור [3]. עם הזמן הופכת הדלקת לתחומה יותר בתוך מע"מ תוך יצירת זקיקים לימפטיים מתחת לקרומים

[4]. המהלכים הקליניים השונים – Clinically isolated Syndrome (CIS), התקפי הפוגתי (RRMS), מתקדם ראשוני (PPMS) ומתקדם שניוני (SPMS) הוגדרו לאחרונה מחדש כאשר כל אחד מהם יכול להיות פעיל ו/או מתקדם [5]. קריטריונים אבחוניים עדכניים מאפשרים אבחנה מוקדמת של המחלה על ידי הדגמת פיזור במקום ובזמן של מאפיינים קליניים, דימותיים ונוכחות נוגדנים רב שבטיים (Oligoclonal) בנוזל השידרה, כבר אחרי CIS [6].

לט"נ פתוגנזה חיסונית המערבת את כל זרועות מערכת החיסון ובמרכז אקטיביזציה של תאי T מסוג Th17 ו-Th1 המרוגשים כנגד אנטיגן/ים של המיאלין בשילוב עם ליקוי ברגולציה והפרעה באינטראקציות שלהם עם תאי B, המערכת המיאלואאידית ומרכיבי מערכת החיסון המולדת (innate) המובילים לנזק דלקתי, דמיאליניזיה ונזק אקסונלי. במקביל מתפתח בהדרגה נוון עצבי (Neurodegeneration) המוביל להצטברות הנכות [7, 8].

בשנים האחרונות התפתח והתרחב סל התרופות משנות מהלך המחלה בט"נ מזריקות בטוחות ובעלות השפעה מתונה לטיפולים מדלדלי תאים פוטנטיים ומורכבים, הפועלים באתרים שונים בפתוגנזה החיסונית של המחלה.

<sup>1</sup>ט"נ - טרשת נפוצה.  
<sup>2</sup>מע"מ - מערכת העצבים המרכזית.

## טיפול "קו ראשון" בט"נ: אינטרפרון בטא וגלטיראמר-אצטאט (טבלה 1)

שלושה סוגים של אינטרפרון-ביתא (א"ב) וקומבינטי וגלטיראמר-אצטאט (GA, קופאקסון) נחשבים כתכשירים "אימונומודולטוריים" המווסתים את מערכת החיסון ללא דיכוי שלה. האינטרפרונים מפחיתים בשליש את מספר ההתקפים, מאטים את התקדמות הנכות ומראים השפעה בולטת על מדדי המחלה בתהודה מגנטית (MRI) (טבלה 1) [9]. בשלב מוקדם במחלה, לאחר CIS, יעילים האינטרפרונים במניעת התקפים ובדחיית האבחנה הוודאית של המחלה אף יותר מאשר ב-RRMS, אולם הם לא הראו השפעה על התקדמות הנכות בט"נ מתקדמת שניונית (למעט בחולים בתחילת שלב זה אשר עדיין חוו התקפים). לאינטרפרונים יעילות מתמשכת לטווח ארוך ואפילו השפעה על ירידה בתמותה במטופלים מתחילת הדרך בא"ב לעומת אלו שהחלו טיפול אחרי שנתיים טיפול באינבו [10]. תוצאות אלו מבליטות את החשיבות של טיפול מוקדם בט"נ. פיתוח נוסף Pegylated Interferon-b (Plegridy®) אושר לאחרונה לטיפול בט"נ התקפית ויעילותו דומה לזו של אינטרפרונים אחרים במתן תת-יעורי פעם בשבועיים [12]. גלטיראמר אצטאט GA (קופאקסון) הוא קופולימר סינתטי אקראי של ארבע חומצות אמיניות אשר פותח במכון ויצמן כאלוג לחלבון המיאלין הבסיסי (MBP) מתוך מטרה להשרות באמצעותו Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE), מחלה אוטואימונית בחיות מעבדה המשמשת מודל לט"נ. לאחר שהתברר כי הזרקתו למינים שונים של חיות הביאה לדיכוי במקום להשראה של EAE, הוא נבדק בהצלחה בחולי ט"נ [9, 13]. בדומה לאינטרפרונים, גם GA יעיל ב-RRMS וכטיפול מוקדם אחרי CIS, אולם לא ב-PPMS. GA מווסת את התגובה החיסונית בט"נ לכוון אנטי-דלקתי, ובמודל חיה הוא גם מגן בפני נזק עצבי ומעודד רמיאליניזציה וניורוגנזיס [13]. התרופה בטוחה, איננה דורשת ניטור, ולאחרונה הוסרה ממנה התווית הנגד לטיפול בזמן היריון.

לסיכום. האינטרפרונים ו-GA נחשבים כטיפול ראשון בט"נ התקפית או בחולים אחרי CIS שנמצאים בסיכון גבוה לפתח ט"נ ולהם השפעה מתונה על המחלה ופרופיל בטיחות טוב גם אחרי עשרות שנות שימוש. הצורך הממושך בהזרקות תכופות ותופעות הלוואי המקומיות ודמויות השפעת מביאים לחוסר התמדה והיענות לטיפול בשיעורים של 40%-50 מהמטופלים ועודדו פיתוח של תרופות פומיות יעילות לט"נ.

## נטליזומאב: יותר מאימונומודולציה (טבלה 2)

נטליזומאב הוא נוגדן חד-שבטי המונע מעבר לימפוציטים למע"מ אשר הביא עמו בשורה של טיפול ממוקד ויעיל ביותר לצד סיכון משמעותי הנובע ממנגנון פעולה זה [14, 15]. הטיפול כרוך בסיכון לפתח Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), זיהום מזדמן (אופורטוניסטי) במוח נדיר וחמור הנגרם מריאקטיביזציה של וירוס ה-JC השוכן בצורה רדומה במרבית האוכלוסייה, חודר למוח במצבי דיכוי חיסוני ומדביק אוליגודנדרוציטים). עד היום לקו ב-PML מעל 800 מתוך כ-190,000 מטופלים בתרופה. זו גם הסיבה לכך שנטליזומאב הוא קו טיפול שני או שלישי בט"נ. הסיכון קשור בטיפול מדא

חיסון קודם, משך הטיפול ורמת נוגדנים גבוהה או עולה לנגיף ה-JC בדם עליהם מבוסס אלגוריתם המרבד את הסיכון ועוזר בהחלטות טיפוליות. היעילות הגבוהה של נטליזומאב הניבה את המונח No evidence of disease activity (NEDA) - היעדר התקפים, התקדמות בנכות ונגעים דלקתיים חדשים ב-MRI, ששיעורו 37% אחרי שנתיים לעומת 7% במטופלים באינבו. במהלך הטיפול חשוב לבדוק נוגדנים ל-JCV מדי שישה חודשים ולבצע בדיקות MRI תכופות והערכה קלינית ומעבדתית דחופה בהופעת תסמינים המתאימים ל-PML. הפסקת הטיפול עלולה לגרום להישנות חמורה של המחלה בגלל כניסה נרחבת של לימפוציטים למוח.

## תרופות פומיות:

### פינגולוימוד, Dimethyl, Teriflunomide Fumarate (טבלה 3)

פינגולוימוד (Gilenya®) היא התרופה הפומית הראשונה ואב-טיפוס לתרופות הפועלות כאגוניסטים מבניים ואנטגוניסטים תפקודיים לקולטן ל-Sphingosine-1-phosphate (S1P) [16]. עקב הפיזור הנרחב של הקולטן, השפעות הלוואי של פינגולוימוד מגוונות, מצריכות בדיקות מקדימות לסינון מטופלים שבסיכון, ניטור וכן השגחה לבבית של שש שעות עקב סכנת ברדיקרדיה וחסם הולכה בלב לאחר המתן הראשון. אלו ממקמים אותה כטיפול קו שני. הפסקת טיפול בפינגולוימוד עלולה גם היא להביא לתגובת rebound בפעילות המחלה.

מספר אגוניסטים בררניים (סלקטיביים) לקולטנים S1P<sub>1,5</sub> המתבטאים בעיקר על פני לימפוציטים ותאי הלב נמצאים בשלבים שונים של פיתוח קליני, בצפייה שיהיו בעלי יעילות דומה לפינגולוימוד ובטיחות טובה יותר. מהם יש לציין את התרופה

סיפונימוד (Siponimod, BAF 312) שהדגימה יעילות בהאטת התקדמות הנכות בט"נ מתקדמת שניונית (SPMS) ואושר לאחרונה על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי לשימוש בט"נ התקפית, מתקדמת שניונית ואחרי CIS [17].

Teriflunomide (Aubagio®) היא המטבוליט הפעיל של Leflunomide (Arava®), תכשיר אימונומודולטורי בשימוש בדלקת מפרקים שגרונית פעילה). התרופה הראתה יעילות עקבית בדומה

■ **קיימות כיום 12 תרופות אימונומודולטוריות מאושרות המסוגלות להתערב באתרים שונים בשרשרת התהליכים האימונופתולוגיים בטרשת נפוצה ולהפחית באופן משמעותי מפעילות המחלה.**

■ **לתרופות הראשונות שנכנסו לשימוש לפני 20 שנים - האינטרפרונים וגלטיראמר אצטאט - יש השפעה טיפולית מתונה יחסית, פרופיל בטיחות טוב לטווח ארוך, אך היענות בינונית לטיפול בגלל צורת המתן בזריקות. לתרופות החדשות - תכשירים פומיים ונוגדנים חד-שבטיים הפועלים במגוון מנגוני פעולה שונים - יש יעילות גבוהה יותר המעלה את הרף של המטרות הטיפוליות מהורדת שיעור ההתקפים והתקדמות הנכות להיעדר של כל פעילות קלינית ורדיולוגית של פעילות המחלה ואף לשיפור בנכות. אולם יש להן מגוון השפעות לוואי וסיכונים הקשורים בדיכוי מערכת החיסון, המחייבים בחירה מדוקדקת של המטופלים ויישום תכניות למעקב וניטור קפדניים.**

■ **הטיפול בטרשת נפוצה צריך להיות מוקדם, פרואקטיבי, מותאם אישית, ולהתחשב במגוון מדדים ונתונים של החולה, המחלה והתרופה על מנת להשיג את היעד של היעדר עדות לפעילות המחלה.**

**טבלה 1:**  
תרופות הדור הראשון לטיפול בטרשת נפוצה

שם	Interferon β-1b	Interferon β-1a	Interferon β-1a	Peginterferon β-1a	Glatiramer Acetate
שם מסחרי	Betaferon®, Betaseron®, Extavia®	Avonex®	Rebif®	Plegridy®	Copaxone®
שנת אישור	1993	1995	1997	2014	1995
צורת ייצור	בחיידקים (E. coli)	בתאי יונק (שחלת אוגר)	בתאי יונק (שחלת אוגר)	בתאי יונק (שחלת אוגר)	פולימר חלבוני סינטטי
מבנה מולקולתי	א"ב ללא גליקוזילציה, ללא ח"א בעמדה 1, סרין במקום ציסטאין בעמדה 17 ושינוי גשרי דיסולפיד והמבנה השלישוני	זהה לא"ב אנושי	זהה לא"ב אנושי	תוספת פוליאתילן-גליקול למולקולת האינטרפרון	שרשרות אקראיות של אלנין, ליזין, גלוטמאט ותירוזין
מנגנון פעולה	השראת מעבר מפרופיל תאי Th1 תומך דלקת לפרופיל Th2 נוגד דלקת, הפחתת שפעול ושגשוג של תאי T ומקורפאגים, דיכוי ייצור ציטוקינים דלקתיים, הגברת ייצור ציטוקינים נוגדי דלקת, עליה בפעילות תאי T רגולטוריים וNK cells, דיכוי ייצור מולקולות הדבקה על תאי האנדותרל והפחתת חידרות המחסום דס־מוח לתאים				דיכוי תאי Th1 וTh17 אפקטוריים המרוגשים כנגד חלבוני המיאלין, יצירת תאי Th2 יחודיים ל־GA המדכאים תאי T אפקטוריים במוח ומפרישים BDNF, עידוד תאים רגולטוריים
מינון	250 mcg (8 MIU)	30 mcg (6 MIU)	22/24 mcg (6/12 MIU)	125 mcg	20 מ"ג 40 מ"ג
דרך המתן	SC	IM	SC	SC	SC
תדירות המתן	כל יומיים	פעם בשבוע	3 פעמים בשבוע	פעם בשבועיים	20 מ"ג - פעם ביום; 40 מ"ג - 3 פעמים בשבוע
הפחתה בהתקפים	34%	32% (ITT-18%)	33%/27%	36%	29%
ירידה בסיכון להתקדמות הנכות	NS	37%	38%/32%	38%	ND
הפחתה בתוספת נגעי 2T ב־MRI	101%	NS	78%/67%	67%	30%
הפחתה במספר נגעי MRI מואדרים בגדוליניום	ND	52%	84%/83%	86%	33%
תופעות לוואי	תופעות דמויות שפעת, ISR, החמרה בספססיות ועייפות, כאב ראש מיגרנוטי, הפרעות במחזור הווסת, לויקופניה, הפרעות בתפקודי כבד, דיכאון (?), Thrombotic microangiopathy, החמרת תופעות אוטואימוניות אחרות עקב עידוד יצירת נוגדנים בעידוד תאי Th2				אורטיקריה, IPIR, Lipoatrophy, לימפאדנופטיה

קיצורים: א"ב - אינטרפרון בתא; Mcg - microgram; MIU - million international units; IM - intramuscular; IPIR - immediate post-injection reactions; ISR - injection site reactions; ITT - intention to treat; NS - non-significant; ND - not determined; SC - subcutaneous; Th - T helper

**תרופות חדשות בעלות יעילות גבוהה: נוגדנים מדלדלי לימפוציטים וקלדריבין (טבלה 2)**

טיפול בנוגדנים חד־שבטיים המכוונים כנגד מולקולות סגוליות (ספציפיות) על פני תאים של מערכת החיסון הוכח כאסטרטגיה טיפולית יעילה במחלות אוטואימוניות כולל ט"נ. בנוסף לנטליזומאב, הצטרפו לאחרונה למערך הטיפולי המתרחב של תרופות בעלות יעילות גבוהה כנגד ט"נ הנושאות בחובן גם סיכונים חדשים ומשמעותיים, התרופות אלמטוזומאב ואוקרליזומאב, ומספר נוגדנים נוספים נמצאים בפיתוח קליני (טבלה 3). טיפולים אלו נשמרים לרוב לחולים במחלה התקפית פעילה וגורמי סיכון להתקדמות מהירה ונכות מוקדמת.

**Alemtuzumab (Lemtrada®)**, בשמו הקודם **Campath-1H** הוא נוגדן חד שבטי כנגד CD52 המצוי על פני מרבית תאי מערכת החיסון. מנה בודדת של אלמטוזומאב גורמת לתמס של תאים הנושאים על פניהם CD52, בפרט לימפוציטים, ולדיכוי חיסוני הנמשך עד 16 חודשים. הראשונים להתאושש כעבור מס' חודשים הם תאי B ובהמשך (אחרי שנה ויותר) - תאי T. האיכלוס מחדש של מערכת החיסון מוביל לירידה בלימפוציטים אוטוריאקטיביים, לעלייה יחסית בלימפוציטים רגולטוריים ולווסתות מחדש של מערכת החיסון לטווח ארוך. מספר מחקרים הראו יעילות גבוהה של אלמטוזומאב על פני

לזו של האינטרפרונים בט"נ התקפית ואחרי CIS [9]. מכיוון ש־Leflunomide היא טרטווגנית, מיוחס סיכון זה גם לטריפלונומיד אשר אסורה בנשים המתכננות היריון, אולם סיכון זה לא נצפה עד היום. פינוי התרופה מהגוף ממושך, עד שנתיים, וניתן לקיצור על ידי פחם פעיל או כולסטיראמין המביאים לפינוי של 98% מהתרופה תוך 11 ימים. התרופה רשומה כטיפול בט"נ התקפית וב־CIS ונחשבת לתרופת קו ראשון.

די־מתיל פומראט (**Tecfidera®**, BG12, DMF) הינה נגזרת של חומצה פומרית. התרופה מפחיתה משמעותית את שיעור ההתקפים לעומת אינבו [18] אך לא לעומת GA [19]. חלק מהמטופלים עלול לפתח לימפופניה מתמשכת, מקור לדאגה בגלל הקשר עם זיהומי שלבכת ומספר מקרי DMF.PML רשומה כטיפול קו ראשון בט"נ התקפית ואחרי CIS במינון 240 מ"ג פעמיים ביום אליו מומלץ להגיע אחרי טיטרציה הדרגתית במשך 2-3 שבועות.

לסיכום, התרופות הפומיות מאפשרות חלופה יעילה ונוחה לטיפולים בזריקות לצד מספר השפעות לוואי וסיכונים שלא היו מוכרים בטיפולים בזריקות, המצריכים בחירת מטופלים מתאימים וניטור מתמשך [9]. באף תרופה לא הוכחה בטיחות בזמן היריון או בהנקה. יחד עם זאת, למרות הציפיה להיענות גדולה יותר לטיפולים פומיים מהטיפולים בזריקות, זו לא השתפרה באופן משמעותי.

**טבלה 2:**

נוגדנים חד שבטיים (מונוקלונליים) כתרופות בטרשת נפוצה

שם	Natalizumab	Alemtuzumab	Rituximab	Ocrelizumab	Ofatumumab
שם מסחרי	Tysabri®	Lemtrada®	Mabthera®	Ocrevus®	Arzerra®
שנת אישור	2004, 2006	2013	לא מאושר	2017	טרם מאושר
סוג הנוגדן	מואנש	מואנש	כימרי	מואנש	אנושי
אתר אנטיגני	VLA4	CD52	CD20	CD20	CD20
תאי מטרה	לימפוציטים, מונוציטים, תאי NK, נייטרופילים, אאוזינופילים	לימפוציטים (בעיקר), מעט מונוציטים, תאי NK, גרנולוציטים ותאים דנדריטיים	B	B	B
מנגנון פעולה	מניעת מעבר לויקוציטים למוח דרך BBB	דלדול תאי T, B ומונוציטים במנגנוני CDC, ADCC ואפופטוזיס	דלדול תאי B במנגנוני CDC, ADCC ואפופטוזיס		
מינון ודרך שימוש	300 מ"ג דרך הוריד פעם בחודש	12 מ"ג ביום דרך הוריד ל-5 ימים ואחרי שנה - ל-3 ימים נוספים	1000 מ"ג מחולקים ל-2 מנות דרך הוריד מדי 12-6 חודשים	600 מ"ג דרך הוריד פעם ב-6 חודשים	20 מ"ג בזריקה תת-עורית פעם בחודש
הפחתה בהתקפים	68%	50%	43%	46%	
ירידה בסיכון להתקדמות הנכות	42%	40%		40%	
הפחתה בתוספת נגעי 2T ב-MRI	83%			80%	
הפחתה במספר נגעי MRI מואדרים בגדוליניום	92%	61%	91%	94%	
ירידה באיבוד נפח המוח	23%	42%		19%	
NEDA לעומת טיפול הביקורת	7% / 37%	14% / 32%		27% / 48%	
תופעות לוואי	IAR, זיהומים והרפס, IPML, נזק לכבד	IAR, זיהומים, מחלות אוטואימוניות משניות, ממאירות (?)	IAR, זיהומים	IAR, זיהומים	IRR

קיצורים: BBB - Antibody-dependent cellular cytotoxicity; CDC - complement-dependent cell lysis; ADCC - Anticancer detailer; IAR - infusion associated reactions; snoticaer detaler - CDC; blood-brain barrier - ADCC - Anticancer detailer; IRR - injection related reactions; NEDA - no evidence of disease activity; NK - natural killer; PML - progressive multifocal leukoencephalopathy; VLA-4 - very late antigen-4

ותורמים גם לניווט העצבי. אסטרטגיה חשובה המכוונת כנגד תאי B היא טיפול בנוגדנים חד-שבטיים כנגד האנטיגן CD20 המתבטא על פני תאי B ו-Pre-B אך לא על תאי פלסמה מייצרי נוגדנים או Stem cells במח העצם. שלושה נוגדנים חד-שבטיים כנגד CD20 הגורמים לדלדול תאי B נבדקו בט"נ:

- 1. Rituximab (Mabthera®):** נוגדן כימרי אשר במחקרים מוקדמים דיכא פעילות קלינית ורדיולוגית של ט"נ התקפית [22]. למרות שפיתוחו הופסק לטובת נוגדנים מואנשים ואנושיים פחות אימונוגניים, קיים בו שימוש מחוץ להתוויה בחולים פעילים שאינם מתאימים לטיפולים אחרים.
- 2. Ocrelizumab (Ocrevus®):** נוגדן מואנש הנחשב לפוטנטי יותר ואימונוגני פחות מריטוקסימאב אשר הראה יעילות גבוהה לעומת א"ב בכל מדדי המחלה, כולל NEDA בשיעור של 48% - הגבוה ביותר מבין כל התרופות לט"נ [23]. אוקרליזומאב הוא התכשיר הראשון שהצליח להפחית באופן מתון אך מובהק את התקדמות הנכות בט"נ מתקדמת ראשונית [24] והוא מאושר לשימוש בט"נ התקפית כתרופת קו שני ובט"נ מתקדמת ראשונית פעילה עם דרגת נכות בינונית.
- 3. Ofatumumab (Arzerra®):** נוגדן אנושי הנמצא במחקר בפאזה III בט"נ התקפית: התוספת האחרונה לטיפולים מדלדלי התאים הינה קלדריבין (Mavenclad®), אנלוג של פורין שעבר כלוריניציה שעושה אותו עמיד לפירוק ע"י האנזים אדנוזין דאמינאז (ADA). במחקר ה-CLARITY הפחית קלדריבין את שיעור ההתקפים ב-58%

רביץ במדדים קליניים ודימוטיים (טבלה 2) [20, 21]. במרבית המטופלים נצפה שיעור שנתי נמוך מאוד של התקפים (0.15-0.22) גם לאחר 7-10 שנות מעקב ללא טיפול נוסף. בחלק מהמטופלים בהם מתעוררת פעילות של המחלה ניתן לטפל במערך טיפולי שנתי נוסף.

הסיכונים הקשורים בטיפול מצריכים בדיקות מקדימות לשלילת זיהומים כרוניים כשחפת או הפטיטיס וכיסוי אנטיביוטי למניעת זיהומי הרפס וליסטריה לחודש אחרי הקורס הטיפולי. מעל 40% מהמטופלים יפתחו מחלות אוטואימוניות המתווכות ע"י נוגדנים, בפרט מחלות של בלוטת התריס, אך גם תרומבוציטופניה אימונית (ITP), נפרופטיה גלומרולרית ואחרות. לכן דרוש מעקב קליני צמוד וניטור חודשי של ספירת דם, קריאטינין ובדיקת שתן במיקרוסקופ ובדיקת TSH מדי שלושה חודשים, עד 48 חודשים ממתן המנה האחרונה. התרופה מאושרת בט"נ התקפית כקו טיפול שני או שלישי וכקו ראשון במקרי מחלה סוערת במיוחד. אופן הטיפול הייחודי נותן למטופלות המעוניינות בכך הזדמנות להיריון כארבעה חודשים לאחר מתן התרופה.

**נוגדנים כנגד תאי B:** למרות שט"נ נחשבת באופן מסורתי כמחלה אימונית המתווכת על ידי תאי T, לתאי B יש תפקיד חשוב במחלה: הם תורמים לנזק למיאלין על ידי ייצור נוגדנים והפעלת מערכת המשלים, מציגים בעילות אנטיגנים לתאי T ותומכים בפעילותם, מפרישים ציטוקינים המשתתפים בתהליכי הדלקת, מגבירים הרס רקמתי התלוי בתאי T, יוצרים זיקים לימפטיים בקרומי המוח הקשורים בנזק קורטיקלי

**טבלה 3:**

תרופות פומיות לטרשת נפוצה

שם	Fingolimod	Teriflunomide	Dimethyl fumarate	Siponimod	Cladribine
שם מסחרי	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Mayzent®	Mavenclad®
שנת אישור	2010	2012	2013	צפוי 2019	2017
אתר מטרה	SIP1,3,4,5 receptor	DHODH	Nrf2	SIP1,5 receptor	לימפוציטים B-T
מנגנון פעולה	מניעת יציאת לימפוציטים מבלוטות הלימפה לדם, השפעה ישירה על תאי עצב וגליה והגנה מנזק למיאלין ולאקסונים	עיכוב בסינתזת פירימידינים בתאים המתחלקים במהירות וזקוקים ל-DHODH (כמו לימפוציטים מאוקטבים)	הגנה מפני נזקי עקה חמצונית ורדיקלים חופשיים דרך שפעולת Nrf2, הפחתת דלקת דרך דיכוי NFkB	כמו פינגולימוד	אפופטוזיס ודלדול ממושך של לימפוציטים עקב הצטברות מטבוליט טוקסי של התרופה העמידה לפירוק ע"י ADA בזכות יחס גבוה של קינאז לפוספטאז בלימפוציטים
מינון	mg X 1 0.5	mg X 1 14	mg X 2 240	mg X 1 2	2 קורסים שנתיים, ס"ה מינון 3.5 mg/kg
הפחתה בהתקפים	54%	32%-36%	49%	56%	58%
ירידה בסיכון להתקדמות הנכות	37%	30%-32%	29%	19%	33%
הפחתה בתוספת נגעי MRI	74%	67%	78%	80%	73%
הפחתה במספר נגעי MRI מוארים בגדוליניום	82%	80%	83%	87%	86%
ירידה באיבוד נפח המוח NEDA לעומת טיפול הביקורת	36%	25%	37%	23%	20%
תופעות לוואי	ברדיקרדיה, AVB, כאב ראש, לימפופניה, זיהומים (כולל PML, קריפטוקוקוס, הרפס), בצקת של המקולה, עליה בלחץ הדם ובאנזימי בעור, ממאירויות בעור	הפרעות במערכת העיכול, עליה באנזימי כבד, הדקקות שיער, עליה בלחץ הדם, נזירופטיה היקפית	הסמקה, הפרעות במערכת העיכול, לימפופניה, עליה באנזימי כבד, UTI, PML	בדומה לפינגולימוד, פחות ברדיקרדיה מוקדמת	זיהומים (בעיקר הרפס), לימפופניה, כאב ראש, הפרעות במערכת העיכול, ריאקטיבציה של שחפת

קיצורים: ADA - adenosine deaminase; AVB - atrio-ventricular block; DHODH - dihydroorotate dehydrogenase; NEDA - no evidence of disease activity; NFkB - nuclear factor ;kappa-B; Nrf2 - nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2; PML - progressive multifocal leukoencephalopathy

**עקרונות הטיפול בטרשת נפוצה**

התרופות הראשונות שאושרו לטיפול בט"נ הגדירו מספר יעדים טיפוליים, ביניהם הפחתת מספר ההתקפים, האטה בהתקדמות הנכות, דחיית השלב המתקדם של המחלה והפחתה בהצטברות נגעי המחלה ב-MRI. מאז נוסף מידע חדש רב הכולל עדויות לנזק אקסונלי בלתי הפיך, אטרופיה מוחית והפרעות קוגניטיביות כבר מתחילת המחלה ויתרון של טיפול מוקדם על פני מאוחר יותר. הוגדרו מספר גורמים אפידמיולוגיים, קליניים, פארא-קליניים ודימוטיים מוקדמים שעשויים לנבא פרוגנוזה רעה יותר או התקדמות מהירה יותר של הנכות (טבלה 4) [9].

אלו מבססים עקרונות טיפוליים חשובים, כמו התחלה מוקדמת של הטיפול, טיפול התחלתי אגרסיבי בעל יעילות גבוהה בחולים עם גורמים פרוגנוסטיים לא טובים ו"תפירת" הטיפול המתאים לחולה המתאים תוך התחשבות בשיקולי סיכון-תועלת אישיים. בשיקולים בבחירת הטיפול יש להתחשב במכלול גורמים נוספים, כמו תופעות לוואי, סבילות לטיפול, מחלות ותורפות נוספות, המצב החיסוני של החולה, טיפולים מדכאי חיסון קודמים, העדפות החולה, נוחות הטיפול והתאמתו לאורח חייו, דרך ותדירות מתן התרופה, מידת הסבילות והיענות לטיפול, לניטור ולתוכניות ניהול סיכונים

יחסית לאינבו [25]. מחקר ההמשך הראה יעילות דומה במטופלים שהמשיכו לקבל קלדריבין לשנתיים נוספות ובאלו שעברו לקבל אינבו [26], מה שבדומה לאלטמוזמאב מצוין השפעה מתמשכת גם זמן רב אחרי חזרת מספר הלימפוציטים לערכים התקינים, ללא צורך בטיפול נוסף. במחקר ה-ORACLE הפחית קלדריבין את הסיכון להתקף נוסף אחרי CIS ב-67% [27], שיעור כמעט כפול מאשר עם האינטרפרונים או GA. קלדריבין רשום כטיפול קו שני בחולים עם פעילות גבוהה של ט"נ התקפית.

**טיפולים בעתיד**

מבין טיפולי העתיד הרבים הנבדקים לאחרונה, יש לציין התקדמות בפיתוח תרופות לט"נ מתקדמת ראשונית או שניונית כמו ביוטין, וסיפונימוד אשר הוזכרה לעיל [17]. מחקרים נוספים מתמקדים בפיתוח תרופות המעודדות רגנרציה או רמיאלינציה או בהזרקת תאי גזע. מחקרים ראשונים מהארץ נראים מבטיחים, עם סימנים לשיפור בנכויות אחרי הזרקת תאי גזע לנוזל השידרה [28]. לאחרונה הסתיים ניסוי כפול סמויות במרכז בהדסה, ירושלים, אשר צפוי לספק תשובות ברורות יותר על יעילות אפשרית של טיפולים תאיים מסוג זה.

**טבלה 4:**

גורמים הקשורים בפרוגנוזה פחות טובה בטרשת נפוצה

גורמים אפידמיולוגיים	גורמים סביבתיים וסגנון חיים	גורמים קליניים	גורמים פראקליניים וסמנים ביולוגיים	מדדים בהדמיה
גיל מעל 40 בתחילת המחלה	זיהום ב־EBV	סימפטומים מוטוריים, צרבריים או ספינקטריים	פסים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה	עומס מחלה גבוה ב־MRI
מין זכר	מחסור בויטמין D וחשיפה ירודה לשמש	תסמונת צרברית, שדרתית או בגזע המוח	ביומרקרים אחרים בנוזל השדרה (ניירופילמנט, CHI3L1)	נגעים בגומה אחורית או בחוט השדרה
מוצא אסייתי או אפריקאי	עישון	התקפים רב־מוקדיים	פוטנציאלים מעוררים בלתי תקינים	נגעים העוברים האדרה בגדוליניום
קו רוחב גיאוגרפי גבוה	השמנה בגיל ההתבגרות	החלמה לא מלאה מהתקפים ראשונים	גורמים גנומיים (HLA-DRB1*15, Apo-E4)	אטרופיה של המוח, התלמוס או חוט השדרה
	דיאטה	התקפים תכופים בשנים הראשונות		פתולוגיה קורטיקלית
	חשיפה לממסים אורגניים	פרק זמן קצר בין 2 ההתקפים הראשונים		"חורים שחורים" כרוניים
	חשיפה ל־CMV (גורם מגן)	התקדמות מהירה בנכות בשנים הראשונות		הדקקות הרשתית ב־OCT
	פעילות גופנית (גורם מגן)	מחלה מתקדמת ראשונית (PPMS)		
	משמרות לילה	מצב ה־NEDA		
	צריכת אלכוהול, קפה, טבק לעיסה (גורמים מגנים)	הפרעה קוגניטיבית, דיכאון		
	מיקרוביום	מחלות נלוות וגורמי סיכון ווסקולריים		

קיצורים: CHI3L1 - Chitinase-3-like protein 1; CMV - cytomegalo virus; EBV - Epstein-Barr virus; NEDA - no evidence of disease activity; OCT - optical coherence tomography; PPMs - primary-progressive multiple sclerosis

מאוזנת יותר השונה איכותית מהקודמת וכוללת פחות לימפוציטים אוטוריאקטיביים ויותר תאים רגולטוריים המביאים להפוגה ממושכת במחלה הנמשכת הרבה מעבר למשך מתן הטיפול או חזרת הלימפוציטים לנורמה. גישה זו מתאימה לחולים עם גורמים פרוגנוסטיים גרועים או מחלה פעילה מאד שם חשוב לעצור התקדמות נוספת של הנזק גם במחיר תופעות לוואי אותן יש לשקול באופן אישי אל מול הנזק האפשרי מהמחלה. גישה תיאורטית שלישית היא של "טיפול משולבים" (Combination therapy) של 2 או יותר תרופות הפועלות באתרים שונים בתהליך האימונופולוגי בט"נ ליצירת אפקט משולב. העדויות אינן תומכות עדיין בשימוש בטיפולים משולבים אשר צריכים להבדק באופן מלא ליעילות, בטיחות וסבילות [30].

הגורמים הרבים המשפיעים על בחירת הטיפול, מורכבותו, המאפיינים השונים של התרופות והשונות בין החולים אינם מאפשרים קביעת אלגוריתם אחיד לטיפול בט"נ שיתאים לכולם. הטיפול צריך להינתן במרכזים המיומנים בבחירה נאותה של המטופלים ובמעקב המתאים אחריהם, להיות מותאם אישית, להתחשב במאפיינים השונים של המחלה, החולה, התרופה, גורמי הסיכון והפרוגנוזה ללא חלוקה שרירותית ואחידה של טיפולי קו ראשון או שני לכולם. בנוסף, יש לשתף את החולה בקבלת ההחלטה ולבצע הכנה מקדימה לצורך התאמה מיטבית של הטיפול והשגת היענות טובה אליו. על המעקב להיות צמוד ופעיל, תוך הערכת הסיכונים האפשריים, ניטור השפעות הלוואי, ההיענות לטיפול, הפעילות קלינית של המחלה ובדיקות MRI תכופות שיספקו מידע על התגובה לטיפול או על סיבוכים אפשריים כ־PMI. יש להעריך את יעילות הטיפול והיחס סיכון-תועלת באופן קבוע ולא להסס להחליף טיפול אם התגובה אינה מספקת. מבחר הטיפולים הקיימים והעתידיים להצטרף בקרוב לארסנל

הנדרשות, קיום מערכות תמיכה משפחתית וחברתית, פרוץ ותכנון משפחה. יעילותם הגבוהה של מספר טיפולים חדשים הגדירו יעדים טיפוליים חדשים ברי השגה, כמו NEDA, ירידה בקצב דלדול המוח, שיפור באיכות החיים ואף שיפור בדרגת הנכות ולא רק עיכוב בהתקדמותה. הוגדר מחדש גם כישלון טיפולי על בסיס מדדים קליניים ודימוטיים, כולל דרגה מסוימת של פעילות ב־MRI בלבד, המעידים על תגובה לא מספקת לטיפול, מנבאים התקדמות בנכות ומצריכים החלפת טיפול לאחר יעיל יותר לפני שייגרם נזק נזירולוגי בלתי הפיך [29]. ניסיון מצטבר הביא גם להקטנת הסיכונים של התרופות החדשות ולקביעת קריטריונים לבחירת החולים המתאימים לכל טיפול, כמו בחירת חולים ללא גורמי סיכון ל־PMI לטיפול עם נטלזומאב על בסיס רמת הנוגדנים לנגיף ה־JCv בדם, שלילת הפרעות בלב, בצקת של המקולה והיעדר נוגדנים לנגיף הווריצלה-זוסטר לפני טיפול בפנינגולמוד, ושלילת זיהומים כרוניים חבויים לפני טיפול בתרופות מדללות לימפוציטים.

הגישה הטיפולית המסורתית של "טיפול מדורג", Escalation therapy (התחלת טיפול באחת מתרופות קו ראשון הבטוחות יותר ובמקרה של כישלון הטיפול – החלפה לתרופה מקו שני ושלישי), עשויה להתאים לחולים עם גורמים פרוגנוסטיים טובים וסיכוי טוב ליציבות ממושכת במחלה. חסרונה הוא דחיית טיפול עוצמתי יותר לשלב בו כבר נגרם נזק בלתי הפיך. גישה שניה שהולכת וקונה מקום היא של "טיפול השראה", Induction therapy, לפיה ניתן מלכתחילה טיפול בעל יעילות גבוהה כמו נטלזומאב, פינגולמוד או תרופות מדללות לימפוציטים המשוות דיכוי חיסוני מהיר ועצירה יעילה של המחלה. טיפולים כאלטזומאב, קלדריבין או השתלת תאי גזע נחשבים גם כ־Pulsed immune reconstitution therapies (PIRT) הניתנים ב־2-1 קורסים קצרים, גורמים לדיכוי חיסוני עמוק שלאחריו מתרחש שחזור הדרגתי של מערכת חיסון

**מחבר מכותב: רון מילוא**

מחלקה ניירולוגית, מרכז רפואי "ברזילי", אשקלון 78278  
**טלפון:** 08-6745117, **פקס:** 08-6745463  
**דוא"ל:** ronm@bmc.gov.il

התרופות בט"נ והטיפול המושכל בהם מאפשר להשיג יעדים חדשים בטיפול מותאם אישית לכל חולה, ומעודד קהילה גדולה של מדענים ורופאים להמשיך בדרך שתוביל לריפוי של מחלת הטרשת הנפוצה. ●

**ביבליוגרפיה**

1. Compston A & Coles A, Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-1517.
2. Milo R & Kahana E, Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A387-394.
3. Geurts JJ & Barkhof F, Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7(9):841-851.
4. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2013;333 (1-2):1-4.
5. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA & al, Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014;83(3):278-286.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F & al, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria *Lancet Neurol*, 2018;17(2):162-173.
7. Yadav SK, Mindur JE, Ito K & Dhib-Jalbut S, Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2015;28:206-219.
8. Lassmann H, Van Horssen J & Mahad D, Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*, 2012;8:647-656.
9. Milo R, Effectiveness of multiple sclerosis treatment with current immunomodulatory drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 2015;16(5):659-73.
10. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC & al, Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology*, 2012;78:1315-1322.
11. Dhib-Jalbut S, Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 4):S3-S9.
12. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL & al, Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13(7):657-665.
13. Aharoni R, Immunomodulation, neuroprotection and remyelination - The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. *J Autoimmun* 2014;54C:81-92.
14. Steinman L, The discovery of natalizumab, a potent therapeutic for multiple sclerosis. *J Cell Biol*, 2012;199:413-416.
15. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E & al, AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006;354:899-910.
16. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(11):883-897.
17. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC & al, Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018; pii: S0140-6736(18) 30475-6.
18. Gold R, Kappos L, Arnold DL & al, Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1098-1107.
19. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT & al, Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367(12):1087-1097.
20. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL & al, Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856):1819-1828.
21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL & al, Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380(9856):1829-1839.
22. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL & al, B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358(7):676-688.
23. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G & al, OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017;376:221-234.
24. Montalban X, Hauser SL, Kappos L & al, Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017;376(3):209-220.
25. Giovannoni G, Comi G, Cook S & al, A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010;362:416-426.
26. Comi G, Cook S, Rammohan K & al, Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018; 11: 1756285617753365.
27. Leist TP, Comi G, Cree B & al, Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*, 2014;13:257-267.
28. Karussis D, Petrou P & Kassir I, Clinical experience with stem cells in neurological diseases. *Journal of Neurological Sciences*, 2013;324 (1-2):1-9.
29. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL & al, Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*, 2013; 40:307-323.
30. Milo R & Panitch H, Combination therapy in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2011; 231(1-2):23-31.