

התפתחות הטיפולים בדלקת מפרקים שיגרונית

תקציר:

רימטולוגיה היא מקצוע רפואי עתיק יומין העוסק במחלות המפרקים, השרירים והשלד. מחלות אלה, שבאות לעיתים לידי ביטוי גם במעורבות מחוץ למפרקים, מצריכות התמודדות בלתי פוסקת של המטופל ובני משפחתו עם מחלה כרונית הכרוכה בכאבים, בתשישות, בירידה במצב הרוח, בהפרעה בדימוי העצמי ובסבל רב. "מחלת הדגל" של דלקות המפרקים היא דלקת מפרקים שיגרוניתית (Rheumatoid Arthritis), שלוקים בה קרוב ל-1% מכלל האוכלוסייה הבוגרת בעולם ובישראל. בסקירה זו נרחיב אודות מגוון הטיפולים שהתפתחו לאורך השנים לחולים במחלה זו, שחלקם הביא למהפכה של ממש בתוצאות הטיפול ובאיכות חייהם של המטופלים.

תומר טעד
הווארד עמיטל

המחלקה לרפואה פנימית ב', והמרכז למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלדוביץ, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: רימטולוגיה; דלקת מפרקים שיגרוניתית; נוגדי דלקת שאינם סטרואידים; תרופות נוגדות שיגרון משנות מחלה; תרופות ביולוגיות.

KEY WORDS: Rheumatology; Rheumatoid arthritis; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Disease modifying anti rheumatic drugs; Biological therapy

הקדמה

דלקת מפרקים שיגרוניתית (Rheumatoid Arthritis) (להלן דמ"ש)¹, היא מחלה דלקתית כרונית המאופיינת בדלקת רבת-מפרקים סימטרית. שכיחות המחלה נעה בין 0.5%-1% מהאוכלוסייה הבוגרת ברחבי העולם. המחלה מתאפיינת במעורבות מפרקים הגורמת להרס בלתי הפיך של הסחוס, העצם ויתרת מרכיבי המפרק, ועל כן החשיבות הרבה באבחון וטיפול מוקדם. כמו כן, המחלה עלולה לבוא לידי ביטוי בהסתמנות מחוץ למפרקים הכוללת דלקת בקרום הריאה ובקרום הלב, דלקת בכלי הדם והפרעות המטולוגיות, הפרעות תחושתיות ועוד. ברוב המטופלים נמצאה נוכחות של גורם שגרונתי (rheumatoid factor) ו־Anti-Citrullinated Protein Antibodies, שלעיתים קרובות מופיעים עוד לפני התפתחות דלקת המפרקים [1]. בסקירה זו, נרחיב אודות ההתקדמות הניכרת שחלה במגוון הטיפולים הקיימים כיום לחולים הלוקים במחלה זו, החל מהתכשירים המוצעים לשליטה בכאבים וכלה בטיפולים ביולוגיים מתקדמים שיצרו מהפיכה טיפולית במחלות המפרקים הדלקתיות.

דיון

ליבת הטיפול התרופתי בדמ"ש הייתה מבוססת בעבר על נוגדי דלקת שאינם סטרואידים - Non-Steroidal (NSAIDs) Anti Inflammatory Drugs. עם זאת, כיום תרופות מקבוצה זו משמשות בעיקר לטיפול בכאב שנובע מאי השגת הפוגה קלינית על ידי תרופות אחרות. **היפוקרטס** (377-460 לפני הספירה), הרופא היווני הנחשב לאבי הרפואה המערבית, תיאר כבר בתקופתו את מעלותיו של מיצוי שהופק מקליפת שיח הערבה.

ברבות השנים, רופאים שונים השתמשו בו לשם הורדת חום והפחתת כאבים. הכימאי הגרמני Johann Andreas Buchner בודד בשנת 1827 את ה־Salicin והכימאי הצרפתי Henri Leroux שיפר אחריו את תהליך המיצוי שלו. בהמשך הדרך, הכימאי הגרמני Felix Hoffman שעבד בחברת Bayer הצליח לסנתז את ה־Acetylsalicylic Acid ולהביא לעולם את הטיפול באספירין.

■ **בשנים האחרונות, חלה התפתחות עצומה בטיפול התרופתי בדלקת מפרקים שיגרוניתית, והתרופות הביולוגיות הביאו למהפכה של ממש.**

■ **מובאים בסקירתנו המהלך ההיסטורי והגילויים הרפואיים שאיפשרו את פיתוח הטיפול התרופתי הקיים כיום.**

■ **מובאות תוצאות מחקרים שנערכו על השפעות הטיפול התרופתי וקבוצות התרופות השונות על מהלך המחלה והפרוגנוזה של המטופלים.**

בשנות ה־60 פותח האיבופרופן על ידי Stewart Adams ונכנס גם הוא כתכשיר טיפולי. תרופות ממשפחת ה־NSAIDs מציגות הן תכונות מאלחשות (אנלגטיות) והן תכונות נוגדות דלקת הנובעות מיכולתן לעכב באופן לא בררני את COX-1 ו־COX-2 - אלה משפיעים על ייצור הפרוסטגלנדינים המשתתפים בתהליך הדלקתי. יחד עם זאת, למרות יעילותן של תרופות אלה בהפוגה משמעותית בכאב, אנו נתקלים בהשפעות לוואי דוגמת

אי נוחות בדרכי העיכול, דמם עקב פגיעה ברירית דרכי העיכול, פגיעה בכליות ועוד. כמו כן, רבות דווח בעשור האחרון אודות המחלוקת באשר לסיכון הקרדיווסקולארי של תרופות אלה. נראה שנטילה ממושכת של תרופות אלה על בסיס יומי לאורך זמן רב עלולה לגרום לעלייה בשיעורי התחלואה, בעוד שנטילה מושכלת במהלך הטיפול, תוך שמירה על המינון שניתן ובחירת המטופלים המתאימים, לא יביאו לסכנה כזו [2].

קבוצה שנייה של תרופות שניתנות על ידינו כטיפול הן התרופות הסטרואידיות: בקבוצה זו נכללות התרופות/

אלה [5]. המלצות האיגודים המקצועיים השונים מצדדות בהתחלת טיפול בתכשיר זה, והוא חיוני הן בטיפול בודד והן במישלב יחד עם טיפולים אחרים. כאשר הטיפול ניתן במחלות ממאירות במינונים גבוהים הוא טומן בחובו הפרעות חמורות כמו דיכוי לשד העצם. עם זאת, שכיחות השפעות הלוואי וחומרתן נמוכות בהרבה במינונים הניתנים בדמ"ש (פצעים בפה, הקאות בחילות, כאבי עצמות, הפרעה באנזימי כבד ועוד). השפעות לוואי אלו מחייבות לבצע מעקב אחר תפקודי כבד וספירת דם במקביל לאיסור להרות בעת נטילת התרופה. אין ספק שהתרופה נסבלת על ידי רוב המטופלים ותרומתה רבה לאין ערוך מסיכונה [4].

לקבוצה ה־DMARDs משתייך גם ההידרוקסיכלורוקוויין (Hydroxychloroquine). תרופות ממשפחת הכינין מוכרות לאנושות כתרופות הפלא מלפני מאות שנים כנגד מחלת המלריה. הכינין הוא אלקלואיד המופק מקליפת עץ הקרוי Cinchona. זהו עץ ירוק עד בעל עלווה עשירה ופריחה ריחנית הגדל במורדות הרי האנדים. התיאור הראשון של טיפול בעזרת הכינין כתרופה למלריה הוא משנת 1633 כאשר הובא לאירופה על ידי מיסיונרים ישועיים מפרו שלמדו כיצד לטפל במלריה. האינדיאנים אף הם נהגו להשתמש בחומר האבקתי בצבע הקינמון שהופק מקליפת העץ שנקרא Arbol de Calenturas. במהרה נמצא שהוא מקל על החום ועל הצמרמורות הנובעות מהמלריה. הבריטים וההולנדים תושבי המושבות באזורים מוכי מחלת המלריה נהגו לערבב את מי הטוניק שהכילו אבקה זו עם המשקה האלכוהולי ג'ין וצרכו אותו באופן שוטף כתרופה מונעת, ומכאן נולד המשקה ג'ין עם טוניק.

במהלך מלחמת העולם השנייה, כאשר צבאות רבים שהו במזרח הרחוק ובאפריקה וטופלו באופן מונע בכינין, נצפה שיפור בקרב חיילים, שלקו בדלקות מפרקים. הטיפול, שהיה כרוך לעיתים בהשפעות לוואי – הוחלף עם הזמן בצאצא הסינתטי שלו ההידרוקסיכלורוקוויין, הידוע בשמו המסחרי פלקוויניל. תרופה זו נמצאה יעילה כטיפול בדמ"ש ובזאבת. השפעות הלוואי כוללות בין היתר תלונות בדרכי העיכול, הפרעות המטולוגיות, פגיעה בכבד, הפרעות שמיעה ופגיעה בעיניים [6]. תרופה נוספת הניתנת לעיתים שכיחות היא הסלזופירין (Sulphasalazine). תכשיר זה פותח בשנות ה־50 על ידי הרופאה השבדית Nanna Svartz והגיעה לעולם הרימטולוגיה מעולם מחלות המעי הדלקתיות. היא ראתה שלתכשיר יש השפעה מיטיבה לא רק על דלקת כרכשת מכייבת (ulcerative colitis), אלא גם על דמ"ש. השפעות הלוואי הן תלונות בדרכי עיכול, פגיעה בפוריות, דיכאון ועוד. לנוכח העובדה שהיא גם עלולה לגרום לאנמיה ותרומבוציטופניה נדרש מעקב ספירת דם. התרופה ניתנת על פי רוב בשילוב יחד עם תרופות פומיות אחרות, אך בחולים הלוקים במחלה קלה ניתן לתת טיפול זה גם כטיפול חד־תרופתי.

הקבוצה האחרונה והמתקדמת ביותר היא קבוצת התרופות הביולוגיות ששינתה את עולמם של החולים הלוקים בדלקות מפרקים. התרופות הביולוגיות שנכנסו לשימוש רק בעשורים האחרונים משפיעות על ציטוקינים, אינטרליקנים ומולקולות הנמצאות על פני התאים. חלק מתרופות אלו מבוססות על בלימה של Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) אשר ממלא תפקיד מפתח בתהליך הדלקתי. מחלות שיגרון שונות כדמ"ש מתאפיינות בהפרשת יתר של

התכשירים: פרדניזון, קורטיזון, הידרוקורטיזון, דקסמטזון ועוד רבות אחרות. בשנת 1950 זכו המדענים Edward Calvin Tadeus Reichstein, Kendall ו־Philip Showalter Hench בפרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה בשל גילוי הקורטיזון ותפקידו בטיפול בדמ"ש. מאז התרחב הטיפול בהן באופן ניכר במחלות רבות בכלל ובמחלות שיגרון בפרט. היתרון המרכזי של התרופות המשתייכות לקבוצה זו הוא ביכולתן להביא להפחתה מהירה בעוצמת הדלקת ובתסמיניה. על כן, אנו משתמשים בהן לדיכוי התהליך הדלקתי על מנת להשיג שליטה בתסמיני המחלה טרם השגת השפעה קלינית באמצעות תכשירים מתקדמים יותר. כמו כן, אנו משתמשים בתכשירים אלה בעת שמופיעות התלקחויות חדות של המחלה. לדאבוננו, אין הסטרואידים מונעים את הפגיעה במפרקים ואין בכוחם לבלום את ההחמרה הנצפית בבדיקות הדימות, כפי מתרחש בעקבות טיפול בתכשירים אחרים. טיפול ממושך בסטרואידים עלול לגרום להשפעות לוואי מרובות המוכרות לנו כגון יתר לחץ דם, עלייה בריכוז הגלוקוזה, אוסטאופורוזיס, תסמונת קושינג, קרישיות יתר, הפרעות נפשיות, בעיות בעיניים ועוד [3]. אם המטופל נזקק לטיפול מתמשך בתכשיר מקבוצה זו, יש להפחית את המינון למינימום האפשרי. הפחתה זו ניתנת להשגה על ידי שילובם של הסטרואידים עם תרופות אחרות (Steroid Sparing Medications).

הקבוצה השלישית של התרופות המיועדות לטיפול

בדלקת מפרקים שיגרונתית היא ה־Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): תרופות אלו מצטיינות ביכולתן לשנות את המהלך הטבעי של המחלה, קרי הן יכולות להביא לשיכוך הדלקת והן למניעת הנזק למפרקים המתפתח בעטיה. יש לזכור, כי הן אינן משפיעות מיד, ועל כן נהוג לטפל בסטרואידים כגשר במשך מספר שבועות עד אשר מתחילה השפעתן. התרופה שהיא אבן הפינה בקבוצה זו היא המתותרקסט (Methotrexate). תרופה זו מעכבת את ה־Dihydrofolate Reductase המשתתף בתהליך יצירת החומצה הפולית, ובנוסף מביאה לשחרור אדנוזין מהתאים המביא לאפקט נוגד דלקת. הכימאי ההודי Yella Pragada הצליח לבודד בשנת 1940 חומצה פולית מהכבד ובהמשך לסנתז אותה. על תרומתו ותגליתו נכתב לאחר מכן: "לעיתים נדירות אדם מגיע והופך את עולם המדע ואת חיינו". לאחר גילוי החומצה פולית נצפה שבקרב חולי ליקמיה מיאלואידית חדה שניזונו מתזונה דלת חומצה פולית, שיעור ההישרדות היה מעט גבוה יותר. בשנות ה־40 וה־50 הדגימו מספר מעבדות בארצות הברית, שלאנטגוניסט לחומצה פולית (Aminopterin) יש תכונות המעכבות את ההתרבות של תאים מזנכימיים והוא בעל אפקט נוגד דלקת ונוגד התרבות ברקמות החיבור. הייעוד הראשוני לתכשיר זה היה טיפול במחלות ממאירות של מערכת הדם ובהמשך גם בשאתות נוספות. החוקר Gubner וחב' [4] השתמשו בתכשיר זה כבר בשנת 1951 לטיפול בספחת ובדמ"ש, וההשפעות היו מיטיבות.

בעבודה נוספת שפורסמה על ידי Hoffmeister בשנת 1972 לאחר מתן הזרקות מתותרקסט לחולי דמ"ש, הודגמו בדומה למחקר הקודם, תוצאות מרשימות [4]. הרימטולוג האמריקאי Michael Winblatt פרסם בשנות ה־80 מחקרים נוספים אודות ההשפעה המטיבה של מתותרקסט בחולים

השפעות הלוואי כוללות עלייה בשכיחות זיהומים בייחוד בדרכי הנשימה, תלונות של דרכי העיכול, הפרעות באנזימי כבד ועוד [12].

מבטרה (Rituximab) – היא תרופה המוכרת לנו מהטיפול במחלות ממאירות של המערכת הלימפטית. התרופה היא נוגדן הנקשר לחלבון CD20 המצוי על פני תאי B, ועל ידי כך גורם לשרשרת תגובות המביאות להפחתה ניכרת במספרם. הרימטולוג הבריטי Jonathan Edwards הבחין, כי חולים הלוקים בדלקת מפרקים אשר פיתחו לימפומה וטופלו במבטרה נהנו מהפוגה קלינית משמעותית של דלקת המפרקים בזכות תרופה זו. מכאן נסללה הדרך למתן התרופה לחולים הלוקים בדלקת מפרקים שאינם חולים בלימפומה. מחקרים שנעשו בשנים האחרונות הראו שלתאי לימפוציטים מסוג B יש תפקיד בהתפתחות מחלות אוטואימוניות בכלל ודמ"ש בפרט. הטיפול במבטרה מפחית את עוצמת הדלקת במפרק ואת תסמיני המחלה, מונע נזקים מבניים ארוכי טווח למפרקים ומשפר את איכות חיי החולה. השפעות הלוואי העלולות להופיע בזמן קבלת העירוי הן חום, צמרמורת, רעד וכדומה. לא נמצא סיכון לפגיעה משמעותית בתפקודה של המערכת החיסונית, הופעת מקרי שחפת או מחלות ממאירות בקרב המטופלים בתרופה [13].

אקטמרה (Tocilizumab) – היא נוגדן חד שבטי אשר מעכב את ההתקשרות של IL-6, הממלא תפקיד מרכזי בתהליך הדלקתי ומעורב בתהליכים רבים נוספים הגורמים לנזק למפרקים. מחקר ה-ACT-RAY אשר נבחנה בו יעילותה של האקטמרה במישלב עם מתוטרקסט לעומת חולים שטופלו באקטמרה בלבד העלה, כי בטיפול שנמשך שנה לא הודגם שוני משמעותי בין שתי קבוצות הטיפול במדדים כגון פעילותה של המחלה, מידת השיפור באיכות החיים והשיפור שחל בתפקוד היומיומי [14]. במחקרים נוספים אודות אקטמרה דוגמת מחקר ה-FUNCTION הודגם בכל זאת, שחולים חדשים הלוקים בדמ"ש מפיקים תועלת מהמישלב של האקטמרה יחד עם מתוטרקסט, המונע בין השאר הידרדרות בהשחתת המפרקים וזאת באופן משמעותי טוב יותר בהשוואה לטיפול באקטמרה בלבד [15]. על כן, יש לשאוף ככל הניתן לשלב תרופות אלה יחדיו, אך אם לא ניתן לטפל במתוטרקסט, יש לשקול לתת טיפול באקטמרה על פני התכשירים הביולוגיים האחרים שבהם כן נצפו הבדלים משמעותיים בנטילתם ללא מתוטרקסט. במחקר שנערך על ידי **אבו־שקרה** וחב' [16] על 145 מטופלים, הודגם כי טיפול בתרופה הפחית באופן משמעותי את העייפות הכרונית, שידוע כי היא משפיעה באופן ניכר על איכות חייהם של המטופלים.

קבזרה (Sarilumab) – היא תרופה חדשה, ואף היא נוגדן חד שבטי כנגד הקולטן ל-IL-6 ובכך חוסמת את התקדמות התהליך הדלקתי ויצירת הנזק למפרקים. בדומה לפעילותה של האקטמרה, גם הקבזרה הוכיחה את יעילותה על פני התרופות חוסמות ה-TNF α וביניהן הומירה, כאשר היא ניתנת כתכשיר יחידני ללא הוספת מתוטרקסט [17]. השפעות הלוואי הן עלייה בשכיחות זיהומים, הפרעות המטבוליות, הפרעות באנזימי כבד והשפעה על פרופיל שומני הדם הדורשים מעקב מעבדתי.

הקסלג'אנס (Tofacitinib) – היא תרופה המעכבת באופן בררני את חלבוני ה-JAK התוך תאיים ובכך מונעת יצירת

ציטוקין זה. התרופות הביולוגיות כלל לא יועדו לטיפול בחולים הלוקים בדלקות מפרקים. הניסיונות הראשונים נועדו להגן על חולים הלוקים באלח דם חד, הואיל וריכוזו של ציטוקין זה מרקיע שחקים במצבים אלה, אך המחקרים כשלו [7]. ניסיון נוסף היה לבחון את השפעת התכשיר באי ספיקת לב, אולם גם בתחום זה המחקרים לא צלחו. הרימטולוג הבריטי Sir Ravinder Nath Maini והאימונולוג האוסטרלי יהודי Marc Feldmann היו שותפים לתגלית, שתרופות אלו משנות באופן מהותי את מהלך המחלה בעכברים הלוקים בתסמונת מושרית של דלקת מפרקים. מכאן הדרך לטיפול קליני במצבי שיגרון הייתה קצרה מאוד, ובמהלך השנים פותחו נוגדי TNF שונים במבנה ובאימונוגניות שלהם [8].

הומירה (Adalimumab) – מבוססת על נוגדן חד שבטי ממקור אנושי ואנברל (Etanercept) היא תרופה המבוססת על Fusion Protein, כלומר חלבון המושתת על בסיס החלק הקבוע של נוגדן מסוג IgG והקולטנים ל-TNF α . רמיקיייד (Infliximab) מבוססת גם כן על נוגדן חד שבטי ש-25% ממנו הוא ממקור עכבר. כמו כן, מצוי בשוק הסימפוני (Golimumab), המבוסס על נוגדן חד שבטי ממקור אנושי ומוזרק אחת לחודש. לעומתם, הסימזיה (Certolizumab) (Pegol) מושתת על שרשרת קלה של IgG המכוונת כנגד ה-TNF α שעברה פגלציה, כך שזמן מחצית החיים שלה בדם ארוך יותר.

מחקרים שנערכו העלו, כי טיפול בתרופות אלו במשולב עם מתוטרקסט מביא לתוצאות סינרגיסטיות. דוגמה לכך היא מחקר ה-TEMPO שפורסם בשנת 2004 בכתב העת LANCET, שהיה מחקר אקראי כפול סמיות והראה כי המישלב של אנברל ומתוטרקסט היה טוב יותר באופן משמעותי בהפחתת פעילות המחלה, בשיפור במצב התפקוד ובעיכוב ההחמרה הרדיוגרפית בבדיקות דימות עוקבות בהשוואה לכל תרופה אחר שניתנה כטיפול חד-תרופתי [9]. כמו כן, מחקר ה-ATTRACT שפורסם בשנת 1999 ב-Lancet הראה שהטיפול באינפליקסימב בנוסף למתוטרקסט היה יעיל יותר במטופלי דמ"ש שלא הגיבו בצורה טובה למתוטרקסט בלבד [10]. בנוסף, נמצא קשר בין הטיפול בחוסמי TNF, והטיפול בתרופות ביולוגיות נוספות שנסקרו בהמשך, להתפתחות שחפת ממושטת מחוץ לריאה, לרוב בשל שפעול שחפת סמויה. באופן כללי חולי דמ"ש נמצאים בסיכון מוגבר לשפעול שחפת סמויה, אך סיכון זה עולה אף יותר תחת הטיפול בחוסמי TNF. מנגנון השפעול הוא מורכב ומערב הפרעה ביצירת הגרנולומה המגדרת את החיידקים על ידי בלימת ה-TNF עם תגובה חיסונית לא נאותה של המאחסן. לנוכח זאת, סיקור לאבחון שחפת סמויה הוא הכרחי לפני תחילת הטיפול וגילוייה מחייב מתן טיפול מניעתי כנגד שחפת [11]. למרות היעילות הרבה של נוגדי TNF, פחות ממחצית מהמטופלים נכנסים להפוגה מלאה של דמ"ש, ועל כן לעיתים יש צורך להתבסס על הטיפולים המבוססים על המנגנונים האחרים המובילים לדלקת המפרקים.

אורנסיה (Abatacept) – היא תרופה מסוג Fusion Protein החוסמת את הקישור בין CTL-4 על גבי התא הדנטריתי ו-CD28 על פני תא ה-T ובכך מונעת שחרור ציטוקינים מתאי T משופעלים. אורנסיה עשויה למנוע נזק נוסף לעצמות ולמפרקים, ולשפר את היכולת לבצע פעולות יומיומיות.

(FLS), וכי מתן אגוניסט של קולטן זה מפחית את ייצורם של MMP-3, IL-6 ו-CCL2 על ידי תאי ה-FLS. כמו כן, נוכחות הקולטן ברקמת רירית המפרק (Synovia) גבוהה משמעותית בדמ"ש בהשוואה לדלקת מפרקים ניוונית [20,19]. יש לצפות לכך, שבעתיד הקרוב, ייבחן במחקרים שונים הפוטנציאל של טיפול בתכשיר זה.

לבסוף, אף על פי שאינם תמיד מוזכרים, טיפולים בלניאולוגיים כגון טיפול בחבישות בוץ ורחצה במים מינרליים וטיפולים המבוססים על תנאי האקלים הייחודיים באזור ים המלח וטבריה, הוכחו כיעילים בטיפול במגוון רחב של מחלות מפרקים דלקתיות בכלל ודמ"ש בפרט. טיפולים אלה יעילים כתוספת לטיפולים המסורתיים, והם מביאים להפוגה חלקית וזמנית ללא השפעות לוואי משמעותיות. תרומה משמעותית לתחום זה הוביל **שאל סוקניק** המנוח, מפורצי הדרך ברימטולוגיה בישראל [21].

לסיכום

במאמר זה הבאנו בקצרה את המגוון הרחב של הטיפולים הקיימים כיום ללוקים בדמ"ש. אין ספק כי ההתפתחויות האדירות שחלו וביניהן כניסת התרופות הביולוגיות לעולם הרימטולוגיה הובילו למהפכה בטיפול במחלות השיגרון. הטיפולים החדשניים מאפשרים הפחתה במינון הסטרואידים, תוך השגת שליטה על פעילות המחלה ומניעת נזק קליני ודימותי למפרקים. כל אלה מובילים לשיפור באיכות החיים של המטופלים ומאפשרים להם לנהל אורח חיים תקין.

מחבר מכותב: הווארד עמיטל

המחלקה לרפואה פנימית ב' והמרכז למחלות אוטואימוניות ע"ש זבלדוביץ מרכז רפואי שיבא, תל השומר 52621, רמת גן
פקס: 03-5304796
טלפון: 03-5302652
דוא"ל: Haward.Amital@sheba.health.gov.il

ציטוקינים דלקתיים. מאחר שהתרופות הביולוגיות ניתנות בעירוויים או בזריקות תת עוריות, ייחודה הגדול הוא בכך שהיא ניתנת באופן פומי. מחקרים הדגימו כי התרופה עיכבה את התקדמות הנזק המפרקי במטופלים שלא הגיבו למטוטרקסט והייתה גם בעלת השפעות מיטיבות כטיפול נוסף אליו. בשנים האחרונות פותחו תכשירים נוספים המעכבים את חלבוני ה-JAK כמו Baricitinib ו-Upadacitinib. גם כאן השפעות הלוואי כוללות עלייה בשכיחות זיהומים, הפרעות המטולוגיות, הפרעות באנזימי כבד ועוד.

על אף שהתרופות הביולוגיות יעילות מאוד בטיפול במחלות השיגרון, המטופלים לא תמיד זוכים לקבלן בהן לנוכח העלויות הגבוהות הכרוכות בטיפול. חלק מחברות התרופות החלו לשווק תכשירים ביוסימילאריים (Biosimilars) הדומים לתרופות הביולוגיות, אולם אינם זהים להן לחלוטין, ועל כן יש לבחון שאינם שונים ביעילות ובבטיחות שלהם. דוגמאות לתרופות אלו בתחום הרימטולוגיה, הן ה-CT-P13 Remicade ו-Remisa Inflectra שבאו להחליף את ה-Remicade וה-SB4 (Benepali) שבאה להתחרות ב-Enbrel. תרופות חדשות עומדות להחליף בעולם גם את ה-Adalimumab ואת ה-Etanercept שהפנטט שלהן פג בימים אלה. יש בכך פוטנציאל משמעותי להפחתה משמעותית של העלות, שהיא עקב אכילס משמעותי בשימוש בתרופות הביולוגיות. יש מדינות כנורבגיה שבה נהוגה שיטת המכרזים בין תרופות. במחקר שהתקיים במדינה זו, נערכה השוואה באשר להשפעת החלפת תרופה מתרופת מקור (Remicade) לתרופה ביוסימילארית (Remsima), ובניגוד לחשש של הקהילה הרפואית, לא אירע כל דבר חריג [18].

שנות דור של איסור חוקי גורף לצריכת קנביס הפכו חלופה זו למושא לגנאי, אך טיפול בקנביס אף הוא עשוי לתת מענה הולם בחולים אלה לאחר כישלון טיפולי של התרופות האחרות [19]. חלק ממנגנוני הפעולה שהוצעו להטבה מתמקדים בקולטן הקנבינואידי CB2. נוסף על פעילותו של קולטן זה כמתווך במערכת החיסון, הוכח כי יש ביטוי של קולטני CB2 על גבי Fibroblast Like Synoviocyte

ביבליוגרפיה

- McInnes IB & Schett G, The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
- Eccleston C, Cooper TE, Fisher E & al, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 02;8:CD012537.
- Burns CM, The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):1-14, vii.
- Malaviya AN, Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis.* 2016 Sep;19(9):844-51.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA & al, Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1985 Mar 28;312(13):818-22.
- Mates M, Nesher G & Zevin S, Quinines-past and present. *Harefuah.* 2007 Jul;146(7):560-2, 572.
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P & Feldmann M, Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):55-62.
- Williams RO, Feldmann M & Maini RN, Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Oct 15;89(20):9784-8.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP & al, Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81.

10. Maini R, St Clair EW, Breedveld F & al, **Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial.** ATTRACT Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1999 Dec 4;354(9194):1932-9.
11. Balbir-Gurman A, Lidgi M & Elkayam O, **Update of the guidelines of the Israeli Association of Rheumatology for the prevention of tuberculosis in patients treated with TNF-alpha blockers.** *Harefuah.* 2014 Jun;153(6):359-61, 366.
12. Blair HA & Deeks ED, **Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis.** *Drugs.* 2017 Jul;77(11):1221-33.
13. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L & al, **Rituximab for rheumatoid arthritis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 20;1:CD007356.
14. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG & al, **Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study.** *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):803-9.
15. Burmester GR, Rigby WE, van Vollenhoven RF & al, **Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial.** *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1081-91.
16. Abu-Shakra M, Zisman D, Balbir-Gurman A & al, **Effect of Tocilizumab on Fatigue and Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis.** *Isr Med Asso J.* 2018 Apr;20(4):239-244.
17. Scott LJ, **Sarilumab: First Global Approval.** *Drugs.* 2017 Apr;77(6):705-12.
18. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL & al, **Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial.** *Lancet Lond Engl.* 2017 10;389(10086):2304-16.
19. Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz B-S & Shoenfeld Y, **Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand?** *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Aug;14(8):488-98.
20. Amital H & Dor M, **Does Cannabis have a role in the therapy of rheumatic conditions?** *Harefuah.* 2016 Feb;155(2):83-4.
21. Sukenik S, Buskila D, Neumann L & al, **Sulphur bath and mud pack treatment for rheumatoid arthritis at the Dead Sea area.** *Ann Rheum Dis.* 1990 Feb;49(2):99-102.

כרוניקה

טיפול חדש מוצלח בסרטן העור



שהם מסוגלים לתקוף היטב שאתות. החוקרים מצאו כי 24% מהחולים חוו נסיגה שלמה של השאתות לאחר הטיפול, ויותר ממחצית החולים זכו לתגובות חיוביות לאורך זמן. טיפול חיסוני זה היה יעיל יותר והביא להישרדות טובה יותר של החולים מהכימותרפיה המקובלת.

איתן ישראלי

קרצינומה של תאי מרקל היא סרטן עור נדיר ואלים. ניהם וחב' (J Clin Oncol 2019;37:693) דיווחו על ניסוי רפואי שלב 2, שבמסגרתו טופלו 50 אנשים שלקו בסוג זה של סרטן. הטיפול שקיבלו היה בפמברוליזומאב כקו ראשון. חומר זה הוא מעכב של חלבון 1 במוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס), הפועל על ידי שחרור הבלמים של תאי מערכת החיסון, כך

כרוניקה

תרכיב מהונדס נגד נגיף צ'יקונגוניה



יחידות מוקדי הרס. סך הכול, 247 איש נכללו בהערכת יעילות ובטיחות התרכיב. נוגדנים מנטרלים נגד נגיף צ'יקונגוניה, בכיל גיאומטרי ממוצע של 12.87-174.80 הופיעו בדם מקבלי התרכיב. שיעור הופעת הנוגדנים היה 50%-95%, בתלות במנת התרכיב ובמשטר החיסון. שיעור השפעות הלואי היה כ-70%, והיה דומה בין קבוצת הניסוי לקבוצת הבקרה. לא דווח על השפעות לוואי משמעותיות. המחברים מסכמים, כי התרכיב המהונדס הציג תוצאות מצוינות מבחינת בטיחות וסבילות, וכן תוצאות טובות מבחינת החיסוניות, ללא תלות בחסינות נגד הווקטור (נגיף החצבת). איתן ישראלי

נגיף צ'יקונגוניה המועבר על ידי יתושים מסוג איידאס אגיפטי, מאיים על מחצית מאוכלוסיית העולם. אומנם שיעור התמותה נמוך, אך התחלואה עלולה להיות קשה וההשפעה על הכלכלה משמעותית. ניסויים לפתח תרכיב נגד מחלה זו החלו בשנת 1960, ללא הצלחה משמעותית. רייסנגר וחב' (Lancet 2018;392:2718) מדווחים על פיתוח וניסויים בתרכיב מהונדס על בסיס נגיף חצבת מוחלש. החוקרים ערכו ניסוי אקראי, כפול סמיות מבוקר אינבו בשלב 2 שכלל קבוצת בקרה פעילה. נכללו במחקר אנשים בריאים בין הגילים 18-55 שנים, בארבעה מרכזים באוסטרליה ובגרמניה. החיסון הפעיל הכיל נגיף מהונדס בכיל של 10,000 עד 100,000