

# ריטוקסימב כטיפול בדלקת מפרקים שיגרונתית - נקודות מבט מניסיון בינלאומי של שמונה-עשרה שנים

תקציר:

ריטוקסימב - נוגדן חד שבטי כנגד CD20, המדלדל לימפוציטים מסוג B בדם ההיקפי - הוא טיפול יעיל בדלקת מפרקים שיגרונתית, והוא הטיפול הביולוגי השני שהתבססה יעילותו לאחר חוסמי TNF. בניסיון של שמונה-עשרה שנים, ממגוון ניסויים קליניים וממידע מ"חיים האמיתיים", הודגמה יעילות קלינית בשלל מצבי מחלה ובאוכלוסיות מטופלים שונות: מחלה קצרה וארוכה, מטופלים נאיביים, מטופלים שכשל הטיפול בהם בתרופות ביולוגיות (חוסמי TNF ותרופות ביולוגיות נוספות). כמו כן, בעקבות הטיפול בריטוקסימב הודגמה הפחתה בהתקדמות של נזק רדיוגרפי. יעילותו הקלינית והרדיוגרפית של ריטוקסימב בולטת יותר במטופלים סרופוזיטיביים. למרות שלטיפול זה ותק רב, נותרה אי בהירות מסוימת לגבי הצורך ב"תרופה נוגדת שיגרון משנה מהלך מחלה" סינתטית במקביל, לגבי המינון המיטבי בסבבי טיפול חוזרים ולגבי מרווחי הזמן המיטביים בין סבב אחד למשנהו. נראה כי המינון המומלץ הוא 1,000 מיליגרם, פעמיים, בהפרש של שבועיים, אם כי ניתן לשקול במקרים מסוימים הפחתת המינון ל-500 מיליגרם, פעמיים. הפרופיל הבטיחותי כולל בעיקר תגובות רגישות יתר, על פי רוב קלות. קיים סיכון קטן לזיהומים משמעותיים, סיכון הנותר יציב לאורך הזמן ולאורך סבבי טיפול חוזרים. זיהומים מזדמנים הם נדירים. שפעול של נגיף צהבת B מהווה מקור לדאגה. אין רושם לעלייה בשכיחות שחפת, מחלות ממאירות, אירועי לב או החמרה במחלת ראות אינטרסטיציאלית. לנוכח הפגיעה המשמעותית של ריטוקסימב בתגובה החיסונית ההומורלית, יש לחסן טרום הטיפול כשהדבר מתאפשר. ריטוקסימב היא תוספת חשובה למבחר הטיפולי הנרחב בטיפול בדלקת מפרקים שיגרונתית. ההוריה של ריטוקסימב בישראל היא כטיפול בדלקת מפרקים שיגרונתית פעילה כקו ביולוגי שני.

מיכאל זיסאפל  
דפנה פארן  
אורי אלקיים

המכון לרימטולוגיה, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב, והפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

**מילות מפתח:** דלקת מפרקים שיגרונתית; ריטוקסימב; סרופוזיטיביות; תרופות משנות מהלך מחלה (DMARDs); טיפול מכוון מטרה.  
**KEY WORDS:** DMARD; Treat to target; Seropositive; Rituximab; Rheumatoid arthritis

## הקדמה

זרועו הארוכה נוגדת החיסון נשלחה למרחבים אוטואימוניים ודלקתיים רבים, והוא הפך להיות "ילד הפלא" של התחום האימוני, הניתן כטיפול אפשרי בשלל מחלות מתחומים מגוונים (טבלה 1). במקצוע הרימטולוגיה, ריטוקסימב היא כלי טיפולי חשוב במחלות רבות. התרופה ריטוקסימב מיועדת לכאורה יותר למחלות מושרות נוגדנים/סרופוזיטיביות (דלקת מפרקים שיגרונתית, דלקת כלי דם הכרוכה בנוגדני ANCA, אצבת אדמנתית מערכתית, קריוגלובולינמיה, מחלת שריר דלקתית ועוד), אך היא תפסה מקום חשוב כטיפול במחלות סרונגיטיביות. במאמר זה, אנו סוקרים את תפקידו של הטיפול בריטוקסימב בדלקת מפרקים שיגרונתית (דמ"ש)<sup>1</sup>. אנו מתרכזים במאמר זה בלבטים המרכזיים לגבי אוכלוסיית היעד לטיפול בתרופה, במישלבי טיפולים, בתדירות הטיפול ומינונו, ולבסוף בפרופיל הבטיחותי של ריטוקסימב.

ריטוקסימב הוא נוגדן כימרי חד שבטי (monoclonal), נוגדן CD20 על פני לימפוציטים מסוג B, ובכך הוא גורם לדלדולם בעקבות השראת מוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס). בהתאם, פוחתות הן היכולת החיסונית ההומורלית והן הציטוטוקסיות תלוית-נוגדנים ותלוית-משלים. התרופה, שפותחה באמצע שנות ה-90, היא בעלת ותק טיפולי של יותר מעשרים שנים. בישראל, באירופה ובקנדה התרופה משווקת בשם המסחרי מבת'רה (הופמן לה רוש), בעוד שבאר"ב היא משווקת בשם ריטוקסן (ביוג'ן וג'נטק). תוקף הפטנט פג באירופה בשנת 2013 ובארצות-הברית בשנת 2016. לפיכך, אנו בפתחו של עידן הבייסימילר של ריטוקסימב.

ריטוקסימב החל את דרכו בהצלחות כבירות בתחום הלימפומה שאינה הודג'קין (NHL), ואושר לטיפול בשנת 1998 בהוריה זו כחלק מהמשטר הטיפולי הידוע R-CHOP. בהמשך,

<sup>1</sup>דמ"ש - דלקת מפרקים שיגרונתית

**טבלה 1:**

מחלות שונות שבהן ריטוקסימב מהווה טיפול אפשרי ומקובל\*\*†

המטואונקולוגיה	רימטולוגיה	נירולוגיה	אופתלמולוגיה
NHL, לימפומה שאינה הודג'קין*	RA, דלקת מפרקים שיגרונית*	MS, טרשת נפוצה	דלקת לובן העין (סקלריטיס)
CLL, ליקמיה כרונית לימפוציטית*	AAV, דלקת כלי דם הכרוכה בנוגדני ANCA*	NMO, מחלת דביק, נירומיאליטיס אובסיקה	וסקוליטיס של הרשתית, דלקת כלי דם הרשתית
המטולוגיה	IIM, מחלת שריר דלקתית אידיופתית	CIDP, דלקת כרונית פוליניורופתית	דלקת ענביה (אובאיטיס)
ITP, ארגמנת תרומבוציטופנית אימונית	SLE, זאבת אדמנתית מערכתית	מחלה דלקתית של ארובת העין (inflammatory orbital disease)	מחלה דלקתית של ארובת העין (inflammatory orbital disease)
AIHA, אנמיה מתמס דם אוטואימוני	IAPSICAPS, תסמונת נוגדנים כנגד פוספוליפידים קטסטרופלית	דרמטולוגיה	אנדוקרינולוגיה
Evans, תסמונת אוונס	SSc, טרשת רקמת חיבור מערכתית	# פמפיגוס וולגריס	גרייבס
TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura	תסמונת סיוגורן	בולוס פמפיגואיד	
PRCA, אפלזיה טהורה של תאי דם אדומים	קריגולובולינימה	נפרולוגיה	
acquired hemophilia, המופיליה נרכשת	PAN, פוליארטריטיס נודוזה	MGN, דלקת פקעיות כליה קרומית	
	Susac, תסמונת סוסק	השתלות כליה למניעת דחיה	
	lgG4 -RD, מחלה הקשורה בlgG4		
	PCNSV, דלקת כלי דם מוחית ראשונית		

\*קיים אישור FDA - NHL, CLL, RA, AAV, GPA/ווגרן גרנולומטוזיס/MPA/מיקרוסקופיק פולינאיטיס) ומפיוגוס וולגריס

\*\*בחלק מהמחלות ניתן טיפול off-label עם עדויות ברורות בספרות ליעילותו, והטיפול בו הפך למעשה לדבר שבשגרה (common practice) למרות היעדר אישור של ה-FDA. הדוגמאות הקלאסיות הן ITP קריגולובולינימה

†יש ניסיונות דיווחים בספרות על יעילות גם במחלות נוספות שאינן מפורטות בטבלה, דוגמת תסמונת קוגן, סרקואידוזיס, מחלת בכצ'ט, פולימיאליגיה ראומטיקה, סוכרת 1

**דלקת מפרקים שיגרונית (דמ"ש)**

**מהם הלבטים?** ברימטולוגיה, רוב הניסיון נרכש בדמ"ש, השכיחה יותר. בשנים 2001 ו-2002 פורסמו פרשות החולים הראשונות לגבי יעילות הטיפול בריטוקסימב בדמ"ש עמיד לטיפול (27 מטופלים). אז הוא ניתן במינונים דומים ואף גבוהים מהנהוג ב-NHL במישלב עם ציקלופוספמיד (ופרדניזולון פומי ולתוך הוריד למניעת רגישות יתר), כמעין קונספט מחשבת של לימפומה low grade של המפרק [2,1]. החל משנת 2004 פורסמו מחקרי randomized controlled trial (RCT) גדולים בפרט ומחקרים פרוספקטיביים אחרים בכלל. הראשון שבהם היה של אדוארדס וחב', ואחריו פורסמו מחקרים רבים נוספים שהודגמה בהם יעילותה המרשימה של התרופה בהשוואה לאינבו (פלסבו). יעילות הטיפול הייתה גבוהה יותר מזו של מתוטרקסט ושווה ביעילותה לחוסמי TNF, עובדה שהכניסה את התרופה ללב ליבו של מערך הטיפול בדמ"ש. יעילותו הודגמה הן במשך מחלה ארוך (עד 12 שנים) והן במשך מחלה קצר (פחות משנה), במטופלים נאיביים למתוטרקסט, בחולים שהטיפול בהם ב-MDMARDs סינתטי כשל ובחולים שהטיפול בהם בתרופות ביולוגיות כשל [3-13]. המידע אודות יעילותו, שנלקח ממחקרים מבוקרים וממאגרי מידע שבוססו על "החיים האמתיים", מצביע על הצלחה טיפולית מרשימה.

אנו נמצאים בעידן שבו מערך הטיפול בדמ"ש הוא נרחב ביותר. הוא כולל טיפולים בתסמינים כנוגדי דלקת שאינם סטרוואידים (NSAID's) וגלוקוקורטיקואידים, DMARDs סינתטיים (מתוטרקסט, הידרוקסיכלורוקוין, לפלנומייד וסולפסלזין), טיפולים ביולוגיים (חוסמי TNF השונים, נוגדי IL-6, נוגד CTLA-4, וריטוקסימב) ו-small molecules-

(מעכבי JAK שונים). בהנחיות הבינלאומיות לטיפול בדמ"ש, ריטוקסימב נרשם כטיפול ביולוגי קו שני לדמ"ש פעיל לאחר כישלון של טיפול ביולוגי אחד לפחות [14].

**חרף עושר המידע והניסיון**

**הרב שנצבר, עדיין עולים לבטים שהעיקריים בהם כוללים:** (1) מי היא קבוצת המטופלים העשויה להגיב מיטבית ותיחשף לפחות סיכון והשפעות לוואי? (2) האם חובה לתת במקביל DMARDs סינתטי? (3) מהו המינון הראשוני ומהו מינון האחזקה? (4) מהם מרווחי זמן הטיפול, ובהתאם, מהי גישת טיפול במרווח זמן קבוע לעומת טיפול לפי הצורך בעת התלקחות?

שתי השאלות האחרונות, שבהן אי הבהירות היא הגדולה ביותר, טומנות בחובן מספר נקודות חשובות. האם בין גישות ומשטרי טיפול שונים יש הבדל ביעילות הקלינית, במניעת ההתקדמות של נזק רדיוגרפי, בשיעורי השפעות הלוואי ובעלות הכלכלית?

**קבוצת מטופלי דמ"ש העשויה להפיק תועלת מרבית מטיפול בריטוקסימב**

במרבית המחקרים, הודגם יתרון משמעותי ליעילות של ריטוקסימב כטיפול בדמ"ש סרופוזיטיבית (פקטור שגרונית ו/

הפוגה, וכן בהפחתת התקדמות נזק רדיוגרפי (נזק רדיוגרפי פירושו ממצאים מפרקיים בצילומי הרנטגן כסחיפה/ארוזיה, היצרות המרווח במפרק ועיוות/דפורמציה – המעידים על נזק מבני ותפקודי של המפרק) [21,7,4].

הפחתת התקדמות הנזק הרדיוגרפי לא הודגמה במינונים נמוכים יותר, אם כי מעט עבודות התעמקו בנושא הרדיוגרפי [21,20,8]. במאגרי נתונים (רג'יסטרי) גדולים מהעולם ניתן לראות בבירור העדפת רופאים למינון שגרת. לדוגמה, ב־ CERERRA, שכלל 13 מדינות אירופאיות, דווח על יותר מ־2,800 מטופלי ריטוקסימב, מעל 91% מהם טופלו במינון השגרת [18]. מינון נמוך יותר צבר תאוצה בשנים האחרונות בזכות יעילות קלינית דומה, יעילות דומה של דלדול תאי B בדם ההיקפי, הפחתה מתונה בתופעות רגישות יתר, הפחתה מתונה בזיהומים (לרוב לא מסכני חיים), וכן הפחתה מתונה בירידת אימונוגלובולינים, במשך עירו קצר יותר ובזכות עלות מופחתת [20]. יתרה מכך, בשנים האחרונות אף פורסמו עבודות הנוגעות למינון נמוך מאוד – מינון כולל של 100–500 מ"ג, ביעילות קלינית משביעת רצון. העדויות נגזרות בעיקר מפרשות חולים.

התיאור הקיצוני ביותר היה של מטופלת, שטופלה ב־50 מ"ג בלבד (העירו הופסק לאחר מתן 50 מ"ג בגלל תגובת עירו) בתגובה קלינית טובה [22]. רעיון המינון הנמוך קוסם מטעמי בטיחות ועלות. אך נכון להיום, אין אף RCT המאשש ממצאים אלה, ועל כן גישה זאת אינה מקובלת עדיין. כעת מתבצע בהולנד מחקר ה־REDO, שבוחן מינון נמוך מאוד 200 מ"ג או 500 מ"ג בהשוואה למינון נמוך של 1000 מ"ג (אין זרוע של מינון שגרת). גישה מעניינת בנושא קביעת המינונים מתמקדת ברמות של B cell CD19+ בדם ההיקפי (המשמש מדד למידת דלדול תאי CD 20+). על פי גישה זו, מטופלים בעלי רמות נמוכות טרום העירו יזדקקו למינון נמוך יותר מהשגרת ביעילות קלינית דומה. אומנם הבדיקה של CD19 יקרה, אך בתמונה הרחבה היא עשויה לחסוך כסף על ידי הפחתת מינונים. יחד עם זאת, גישה זאת, המתכתבת עם נטייתנו ל"רפואה מותאמת אישית", לא נבחנה לעומק הלכה למעשה, להבדיל לדוגמה מגישה דומה שיש המצדדים בה ב־GPA, כהחלטה על תזמון טיפול אחזקה בריטוקסימב (קביעת תזמון ולא מינון) [23].

### תדירות מתן מערכי טיפול בריטוקסימב

הטיפול בריטוקסימב מגיע לשיא השפעתו תוך 3–4 חודשים. משך השפעתו, במישור התסמיני ובמישור המעבדתי של דלדול תאי B, הוא מגוון ומשתנה מחולה לחולה. לכן עולה שאלה לגבי מרווחי זמן הטיפול – האם לטפל רק בהופעת התלקחות או לתת את התרופה במועד קבוע (על פי רוב במרווחי זמן בני חצי שנה)? בעבודות שונות הודגם, כי במטופל שכשל הטיפול בו בחוסמי TNF אך הגיב היטב לריטוקסימב, עומד משך ההשפעה הממוצע על 32–33 שבועות, ובמטופל נאיבי לתרופות ביולוגיות הוא מגיע לממוצע של 45–48 שבועות השפעה [24]. אין זה נדיר שמטופל יגיב למערך טיפולי של ריטוקסימב עם הפוגה בת שנה וחצי עד שנתיים. לפיכך, רבים מצדדים במתן ריטוקסימב לפי הצורך (PRN), בעת התלקחות. כך נחסוך מתן ריטוקסימב, נשפר בטיחות ונפחית עלות [15].

או anti citrullinated protein antibodies חיוביים) לעומת יעילות פחותה במטופלים סרווגטיביים. דיווחים ראשוניים של פרשות חולים וה־RCT הראשון כללו מטופלים סרופוזיטיביים בלבד כקריטריון הכללה [1–3]. בהמשך הוכנסו למחקרים חולים סרווגטיביים, אך התוצאות בהם היו מאכזבות בהשוואה לסרופוזיטיביים [5,6,8,9,11,15]. ההיגיון הביולוגי מאחורי ממצא זה ברור. אי לכך, יש העדפה ברורה למתן ריטוקסימב למטופל סרופוזיטיבי, במיוחד כשקיימות אפשרויות טיפוליות אחרות למטופל סרווגטיבי. מתן ריטוקסימב למטופל סרווגטיבי נשמר לחולים העמידים למבחר הטיפולים השונים, או כשיש סיבה נלווית אחרת לתת עדיפות לטיפול בריטוקסימב.

**ללא קשר למצב הסרולוגי, קבוצות מטופלים שיש לשקול לגביהם טיפול בריטוקסימב על פני טיפולים אחרים כוללת [15]:** (1) אנמנזה של TB ומחלות ממאירות במיוחד לימפופרוליפטיביות; (2) דמ"ש חוץ מפרקית כולל מחלת ריאות אינטרסטיציאלית (בכך יש "תחרות" עם נוגד CTLA-4 אבטספט הנחשב גם הוא אופציה רצויה), וסקולטיסיטיס שירגונתית ותסמונת Felty (מחלת מפרקים קשה, קשריות שירגונתית, שריעות טחול וניטרופניה); (3) תסמונת חפיפה (Overlap) רימטולוגית קלינית או סרולוגית (עם זאבת אדמנתית מערכתית, מחלת שריר דלקתית ועוד) או חפיפה אוטואימונית לא רימטולוגית (עם ארגמנת תרומבוציטופנית אימונית, מיאסתניה גרביס וטרשת נפוצה).

### טיפול במקביל ב־DMARDS סינתטי

במטופלי דמ"ש תחת טיפול ביולוגי, נהוג לשלב DMARDS סינתטי עקב שיפור היעילות הקלינית והפחתת האימונוגניות. יוצא דופן הוא טוסיליזומב (נוגד IL-6) אשר יעילות מונותרפיה דומה למישלב עם DMARD. כבר ב־RCT הראשון הודגמה עדיפות לזרוע המשלבת מתוטרקסט עם ריטוקסימב בהשוואה לטיפול חד־תרופתי [3]. RCT אחרים כללו רובם מתוטרקסט במקביל. בהמשך הודגם, כי DMARD סינתטי במקביל מגביר את היעילות הקלינית וההישרדות של ריטוקסימב (ומפחית אימונוגניות אם כי חסר חשיבות קלינית) [16,17]. לכן יש לדבוק במישלב של DMARDS, לרוב מתוטרקסט, אם כי ניתן לשקול מעבר לפלונומייד, בעל היעילות הדומה [17,18].

### מינוני ריטוקסימב

בפרשות החולים הראשונות השתמשו בפרוטוקולי ריטוקסימב הנגזרים מ־NHL. ב־RCT הראשון השתמשו כבר במינון של 1 גרם פעמיים בהפרש של שבועיים (עדיין לצד ציקלופוספמיד). מכאן השתרש מינון זה כברירת המחדל, המכונה מינון גבוה או שגרת, וכך הוא נרשם עבור דמ"ש. מינון זה נחשב לכמעט קונצנזוס בסבב טיפול ראשון. הלבטים אודות המינון מתמקדים בסבבי טיפול חוזרים (retreatment). נוסו מינונים נמוכים יותר, במיוחד בטיפול חוזר. מינון נמוך – 1 גרם פעם אחת או 500 מ"ג פעמיים בהפרש של שבועיים – הדגים יעילות קלינית משביעת רצון [4,6,8,18–20]. יחד עם זאת, מינון שגרת הדגים עדיפות מובהקת בתוצאי שיעורי

פעילים. אין לתת תחת השפעתו חיסון חי מוחלש, כמקובל בכל התרופות הביולוגיות. תגובות רגישות היתר הן השפעת לוואי השכיחה ביותר (33%), רובן בעירו ראשון בכל סבב ורובן קלות עד בינוניות, ואינן בבחינת הורייט-נגד (contra-indication) לטיפול בעתיד. שיעור זניח מהחולים מפתחים רגישות יתר קשה (עד שוק אנפילקטי מלא). השפעות לוואי אפשריות נוספות הן ירידות, לרוב זמניות, בספירה הלבנה ובערכי הסטיות. החמרת אי ספיקת לב נחשבת להשפעת לוואי אפשרית, אך הדעות חלוקות מאד בנושא. ריטוקסימב אינו גורם סיכון להחמרת מחלת ריאות אינטרסטיציאלית ואינו מגביר את הסיכון לממאירות לרבות לימפומה [27-30]. מבחינת אימונוגניות – יצירת נוגדנים מנטרלים – שיעור נאמד ב-5% ללא מיתאם להפחתת יעילות או להגברת תופעות של רגישות יתר [4-27,10,8].

לפני התחלת טיפול קיימת חובת סקירה רוחבית מלאה להפטיטיס B (S antigen + S antibody+ core antibody) וטיפול לנשאים. בנוסף, יש לבצע סקירה להפטיטיס C, אם כי ללא חובת טיפול. בניגוד לטיפולים ביולוגיים אחרים, אין חובת סקירה לשחפת סמויה, אם כי מבחינה מעשית, רוב המטופלים נמצאים לאחר סקירה כי טופלו קודם לכן בתרופה ביולוגית אחרת. מקובל לבדוק רמות אימונוגלובולינים לפני כל מערך טיפולי. הנוירולוגים נוהגים לסקור סרולוגיה ל-JCV, דבר שאינו מקובל ברימטולוגיה. כמו כן, נהוג לבחון ספירת דם לבנה וטסיות טרום טיפול, ולנטר את החולה לאחר מספר חודשים. חיסונים פעילים שאינם חיים מוחלשים, שפעת בעונה ופנימוקוק (ראשית פרברנר ולאחר שמונה שבועות פנאומוקוק) מומלצים טרום הטיפול אם הדבר מתאפשר רפואית מבחינת זמנים, שכן מומלץ לא לתת ריטוקסימב ארבעה שבועות ממועד החיסון, למען השגת יעילות חיסונית הולמת. מאותו הטעם לא נהוג לחסן שישה חודשים לאחר מתן ריטוקסימב. הוריות נגד מוחלטות לריטוקסימב כוללות זיהום פעיל, נשאות הפטיטיס B לא מטופלת, ורגישות יתר משמעותית. הוריות נגד יחסיות כוללות היפוגאמאגלובולינמיה משמעותית, אי ספיקת לב לא מאוזנת והיריון.

### סיכום ומסקנות

ריטוקסימב הוא טיפול יעיל בדמ"ש, במיוחד בחולים סרופוזיטיביים. כיום ההוריות של ריטוקסימב הן כטיפול קו שני לאחר כישלון ביולוגי אחר. יש להעדיף טיפול זה על פני טיפולים ביולוגיים אחרים בחולים עם תחלואה נלווית רלוונטית או עם אנמזה של תחלואה נלווית (שחפת, ממאירות במיוחד לימפופרוליפריטיבית, תסמונות חפיפה רימטולוגיות ותסמונות אוטואימוניות באופן כללי) ובדמ"ש חוץ מפרקית (וסקוליטיס שיגרונתית, מחלת ריאות אינטרסטיציאלית ותסמונת פלטי). מתן במקביל של DMARD סינתטי, מתוטרקסט או לפלונומייד, מגביר את היעילות הקלינית ומאריך את השפעת הטיפול. לפיכך, יש לשלבם ולהימנע מטיפול חד-תרופתי בריטוקסימב אלא בנסיבות מיוחדות (השפעות לוואי, אי סבילות לתרופה או סירוב של המטופל ל-DMARD סינתטי).

המינון המומלץ בסבב טיפולי ראשון הוא הגבוה, השגרתי, 1,000 מ"ג פעמיים בהפרש של שבועיים. למרות

גישה זאת אינה סוטה מגישת (T2T) treat to target, "לטפל ליעד מטרה", הנהוגה כיום בהנחיות הטיפול בדמ"ש. T2T גורס כי יש לעקוב אחרי המטופל באדיקות, כל שלושה חודשים לערך, לאמוד מדדי פעילות מחלה מוגדרים ולשאוף לשמור אותו במדדי פעילות מחלה נמוכים (הפוגה או פעילות מחלה נמוכה). בהופעת החמרה (אובדן הפוגה או עלייה לפעילות מחלה בינונית, בהתאמה), יש לשנות את הטיפול תוך שאיפה להשגת יעדי הטיפול המחמירים.

יחד עם זאת, יש המצדדים במתן קבוע גם ללא התלקחות מהותית. בעבודות שונות הודגם, כי חזרה על סבבי טיפול מולכה לשיפור מצטבר פרוגרסיבי, עם הגעה למדדי שיפור טובים יותר ולמדדי פעילות מחלה נמוכים יותר (מסבב לסבב), ללא עדות לעלייה בהשפעות לוואי זיהומיות. גישה זאת אף טוענת כי במתן התרופה בהתלקחות, לריטוקסימב ייקח זמן להשפיע (ובזמן הזה המטופל יצרוך NSAID's וגלוקוקורטיקואידים), על כן יש עדיפות למתן קבוע, המקדים תרופה למכה [25]. חרף זאת, מעשית, מרבית הרימטולוגים נוטים לגישת PRN תוך מעקב צמוד בשיטת T2T. אין תמימות דעים לגבי הגישה העדיפה, ונראה כי שתיהן קבילות [26].

בהקשר זה, סוגיה חשובה נוספת היא הטיפול החוזר במטופל שלא הגיב דיו לסבב ראשון. מספר עבודות נגעו בנקודה והדגימו יעילות משביעת רצון בסבב טיפולי חוזר בחולים שמערך הטיפול הראשון בהם כשל. על פניו נדמה, כי כישלון מערך הטיפול הראשון בריטוקסימב אין פירושו שהטיפול בתרופה מוצה [7,10], ויש מקום לנסות סבב טיפולי נוסף באותה תרופה. מבחינה מעשית, לנוכח המבחר הגדול המיועד לטיפול בדמ"ש, רוב הרימטולוגים אינם מאמצים גישה זו, ואי תגובה בסבב ראשון מובילה לשינוי תרופתי. מערך טיפולי חוזר עבור חולים שסבב הטיפול הראשון בהם כשל, נשמר רק למצבים שבהם המטופל מיצה את כל יתר הטיפולים הקיימים.

### כרופיל בסיחותי של ריטוקסימב והכנה לטיפול

השפעות הלוואי העיקריות של ריטוקסימב הן זיהומיות ותגובות רגישות יתר. בהתאם למנגנון פעולתו, הוא עלול לגרום לירידה ברמות אימונוגלובולינים, וסיכון זה עולה בטיפולים חוזרים, עם שיעור ירידת IgM של כ-23% ושיעור ירידת IgG של כ-5% [24]. הוא מעלה סיכון לזיהומים נגיפיים פשוטים, בראשם זיהומי דרכי נשימה עליונות. הוא מעלה סיכון לשפעול הפטיטיס B עד כדי הפטיטיס סוערת, ובמידה פחותה להחמרת הפטיטיס C. שכיחות זיהומי נגיף הווריצלה זוסטר דומה לשאר הטיפולים הביולוגים [27]. קיימת עלייה בסיכון למחלת ליקואנצפלופתיה מתקדמת רב מוקדית (progressive multifocal leukoencephalopathy) מנגיף ג'ון קנינגהאם (JCV) [28]. חלה עלייה בשכיחות דלקת ריאות על ידי PJP pneumocystis jiroveci, במיוחד בטיפולים מדכאי חיסון אחרים במקביל. ריטוקסימב אינו מעלה סיכון לזיהומי מיקובקטריה כולל שחפת. מבחינת זיהומים חיידיקים רגילים, הסיכון, שנאמד ב-4-5/100 שנות מטופל, עולה ובעיקר מאמיר בהקשר של היפוגאמאגלובולינמיה משמעותית (IgG מתחת ל-500) [27,26].

ריטוקסימב מפחית מאוד את היעילות של חיסונים



יותר את גישת המינון הנמוך ולאמצה בהתאם. מבחינת מרווחי הזמן בין מערך טיפולי למשנהו, אנו תומכים בגישת ה-PRN, הרווחת יותר בעת תחילת התלקחות על פני שיטת המועד הקבוע, כל זאת תוך מעקב צמוד בשיטת ה-T2T.

**מחבר מכותב: מיכאל זיסאפל**

רחוב החצב 9, רמת אפעל

פקס: 03-6974577

דוא"ל: zismichael@hotmail.com

העלות המופחתת והדיווחים בשנים האחרונות על הצלחות במינונים נמוכים יותר, אנו עדיין ממליצים על מינון גבוה בטיפול חוזר בזכות היעילות הקלינית המועצמת ויכולתו להפחית התקדמות נזק רדיוגרפי, לצד העלייה המתונה בלבד בהשפעות לוואי ללא שיעור יתר של זיהומים משמעותיים. ניתן לשקול הפחתת מינון לאחר מספר סבבי טיפול, וכן להפחית מינון במקרים של השפעות לוואי זיהומיות או היפוגאמאגלובולינמיה משמעותית.

ייתכן שבעתיד הקרוב נתונים נוספים ממחקרי מינון נמוך ומינון נמוך מאוד ישפכו אור על הדילמה, וניתן יהיה לבסס

**ביבליוגרפיה**

1. Edwards JC & Cambridge G, Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Feb;40(2):205-11.
2. Leandro MJ, Edwards JC & Cambridge G, Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):883-8.
3. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J & al, Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A & al, DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1390-400.
5. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW & al, REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
6. Emery P, Deodhar A, Rigby WF & al, Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35.
7. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerby C & al, MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Sep;49(9):1683-93.
8. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A & al, IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):39-46.
9. Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I & Bykerk VP, RESET Investigators. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2548-56.
10. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB & al, Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):917-27.
11. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A & al, Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):979-84.
12. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J & al, MIRAR Study Group. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1861-4.
13. Porter D, van Melckebeke J, Dale J & al, Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):239-47.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N & al, Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909-20.
15. Jacobi AM & Dörner T, Current aspects of anti-CD20 therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Jun;10(3):316-21.
16. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M & al, British Society for Rheumatology Biologics Register. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British Society for Rheumatology Biologics

- Register. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):240-6.
17. Richter A, Strangfeld A, Herzer P & al, Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res(Hoboken)*.2014 Nov;66(11):1627-33.
18. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E & al, Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):374-7.
19. Mariette X, Rouanet S, Sibilia J & al, Evaluation of low-dose rituximab for the retreatment of patients with active rheumatoid arthritis: a non-inferiority randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1508-14.
20. Bredemeier M, Campos GG & de Oliveira FK, Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Oct;34(10):1801-5.
21. Ferraccioli G, Tolusso B & Gremese E, Could we use a lower dose of rituximab to treat rheumatoid arthritis in clinical practice: pros and cons? *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 2;18(1):126
22. Bruzzese V & Pepe J, Unexpected and persistent depletion of B lymphocytes CD20 following a minimum dose of anti-CD20 antibody (Rituximab). *Reumatismo*. 2009 Oct-Dec;61(4):306-8.
23. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA & al, Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3770-8.
24. Keystone E, Fleischmann R, Emery P & al, Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3896-908.
25. Chatzidionysiou K, Lie E, Lukina G & al, Rituximab Retreatment in Rheumatoid Arthritis in a Real-life Cohort: Data from the CERERRA Collaboration. *J Rheumatol*. 2017 Feb;44(2):162-169.
26. Cohen MD & Keystone E, Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015 Dec;2(2):99-111. Epub 2015 Aug 19. Review.
27. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd & al, Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1496-502.
28. Clifford DB, Ances B, Costello C & al, Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64.
29. Slimani S, Lukas C, Combe B & Morel J, Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine*. 2011 Oct;78(5):484-7.
30. Kimby E, Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005 Oct;31(6):456-73.

כרוניקה

טיפול בחולי איידס באמצעות שני מעכבי נגיפים אינו נחות מטיפול בשלושה



בקבוצת הניסוי, שיעור הנכללים שהגיעו לרמה בלתי נמדדת של עותקי נגיף בדם היה 93.2%, ובקבוצה שהמשיכה בטיפול בשלושה מעכבים היה השיעור 93.0%.

החוקרים סוברים, כי ממצאים אלה מצביעים על האפשרות לעבור ממשטר טיפול של שלושה או ארבעה מעכבי נגיפים, לשניים, אך יש לוודא לפני כן שזן הנגיף שהמטופל נושא אינו עמיד לתרופות הנ"ל. הם מסכמים, כי המעבר לשתי תרופות מספק חלופה לטיפול בנשאי HIV, תוך הפחתת החשיפה לתרופות וללא הגברת עמידות של הנגיפים (<http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4903>). איתן ישראלי

בכנס העשירי על איידס שהתקיים במקסיקו סיטי, דיווחו ואן וויק וחב' על כך שטיפול בנשאי HIV באמצעות שני מעכבי נגיפי רטר אינו נחות מטיפול בשלושה או בארבעה חומרים כאלה. הנכללים סווגו לשתי קבוצות, האחת המשיכה בטיפול המקובל של שלושה מעכבי נגיפים (טנופוביר, אלאפנמיד, פומאראט), בעוד שהשנייה נטלה רק שניים - דולוטגרוויר (TIVICAY) ולאמיבודין (3TC).

לאחר 48 שבועות של טיפול, לא התגלתה כל עלייה בריכוז נגיפי HIV בדם 369 מטופלים שנטלו שני חומרים, ובנוסף לא נמצאו מוטציות לעמידות לחומרים הנ"ל. כישלון בריסון הנגיף (יותר מ-50 עותקים למ"ל) אובחן בפחות מ-1% מהנכללים בשתי הזרועות.

דרושים קורסים השכרות

אחרי עמוד 616

לוח דרושים