

ריטוקסימאב כטיפול בפמפיגוס: סקירת עבודות עדכניות והניסיון במרכזים הרפואיים רבין-קמפוס בלינסון ושיבא-תל השומר

תקציר:

פמפיגוס היא מחלה אוטואימונית שלפוחיתית כרונית, וכיום אין טיפול המביא לריפוי מלא מהמחלה. עד כה הטיפול המקובל למחלה היה מבוסס בעיקרו על טיפול בקורטיקוסטרואידים וכן תרופות המדכאות את מערכת החיסון. ריטוקסימאב הוא נוגדן חד שבטי (monoclonal) כנגד תאי CD20, המביא למוות תאי מתוכנת של תאי B ובעקבות כך לירידה בייצור נוגדנים. בשנים האחרונות, גוברות העדויות בספרות על היעילות הרבה והבטיחות של הטיפול בריטוקסימאב במחלת הפמפיגוס. בסקירה זו, מובאות העבודות העיקריות מהעולם, וכן מוצג הניסיון הישראלי בטיפול זה במרכזים הרפואיים רבין ושיבא.

דניאל מימוני^{3,1}
שרון באום^{3,2}

¹מחלקת עור במרכז הרפואי רבין, קמפוס בלינסון, פתח תקווה, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב
²מחלקת עור במרכז הרפואי שיבא, תל השומר, רמת גן, מסונף לפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

מילות מפתח: פמפיגוס; מחלת אוטואימונית; דיכוי חיסוני; ריטוקסימאב; קורטיקוסטרואידים.

:KEY WORDS Pemphigus; Autoimmune bullous diseases; Rituximab; Immunosuppression; Corticosteroids.

הקדמה

פמפיגוס היא מחלה אוטואימונית שלפוחיתית המתאפיינת בשלפוחיות ובגלעים בעור, בריריות או בשניהם. הצורה השכיחה ביותר של המחלה היא פמפיגוס וולגריס, שהיא כ-70% מסך החולים. היארעות המחלה נעה בין 0.76-5 חולים חדשים למיליון מדי שנה [1].

נכון להיום, אין ריפוי למחלה והמטרה כיום בטיפול היא להביא להפוגה ממושכת תוך מתן טיפול מזערי או אי מתן טיפול כלל. כדי להשיג מטרה זו, כלל הטיפול קורטיקוסטרואידים מערכתיים במינונים גבוהים במשלב עם תרופות המדכאות את מערכת החיסון. טיפול זה ניתן באופן ממושך על מנת למנוע את הישנות המחלה.

עד לפני מספר שנים הטיפול העיקרי הניתן למחלת הפמפיגוס היה קורטיקוסטרואידים במתן מערכתי. מאז התחלת טיפול זה למחלת הפמפיגוס, פחתו שיעורי התמותה מהמחלה מ-75% ל-10% ואף פחות מזה. אולם בשל הצורך לטיפול ממושך, טיפול זה מלווה בהשפעות לוואי, שבחלקן הן משמעותיות ובעלות השלכה על עתיד המטופל כגון אוסטאופורוזיס, סוכרת, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, ירוד (cataract) ועוד.

לנוכח זאת, התמקד המחקר בשנים האחרונות בטיפול במחלת הפמפיגוס במציאת תרופות המדכאות את מערכת החיסון ומאפשרות באופן זה הפחתה במינון הקורטיקוסטרואידים. בעבודות סקירה רחבה עם מטה אנליזה שפורסמה על ידי הקבוצה מהמרכז הרפואי רבין-קמפוס בלינסון בשנת 2014, נסקרו הטיפולים השונים לפמפיגוס.

מתוך 20 העבודות שנכללו בסקירה ועליהן בוצעה מטה אנליזה, עלו הממצאים הבאים: אזתיופריין היא תרופה בעלת השפעה חוסכת סטרואידים (steroid-sparing effect), אך היא אינה מעלה את שיעורי ההפוגות. מיקופנולט מופטיל משרה הפוגה מהר יותר מאינבו (placebo) ומשהה את הזמן עד להופעת התלקחות, אך ללא תכונה של חוסך סטרואידים. לציקלופוספמיד יש השפעה חוסכת סטרואידים באופן ניכר, אך ללא השפעה על שיעור ההפוגות [2].

ריטוקסימאב הוא נוגדן חד שבטי כנגד תאי CD20, המביא למוות תאי מתוכנת (apoptosis) של תאי B ובעקבות זאת לירידה בייצור נוגדנים. ההוריה המקורית הייתה לטיפול בלימפומה של תאי B, אך כיום הוא מיועד גם כטיפול למחלות אוטואימוניות שונות כולל פמפיגוס. על פי

הספרות, הטיפול משרה הפוגה בזמן יחסית קצר בשיעור גבוה מאד מהמטופלים, אך הירידה בתאי B היא זמנית ונמשכת בין חצי שנה לשנה. בעשור האחרון, פורסמו דיווחים רבים על הטיפול בריטוקסימאב כטיפול יעיל ובטוח לפמפיגוס, שגם חוסך סטרואידים ובחלק מהחולים אף משנה את מהלך המחלה.

עד שנת 2015, ההמלצה של הפורום הדרמטולוגי האירופאי הייתה לתת ריטוקסימאב כטיפול קו שני (לאחר קורטיקוסטרואידים ותרופה נוספת מדכאת חיסון). בעקבות מפגש בינלאומי של מומחי פמפיגוס בשנת 2016 במסגרת הכנס השנתי האמריקאי לרפואת עור שהתקיים בווינגטון, הומלץ להעביר את הטיפול בריטוקסימאב כקו ראשון לטיפול

גילוי נאות: פרופ' דניאל מימוני השתתף ב"Advisory board של חברת ROCHE.

- **פמפיגוס היא מחלה אוטואימונית כרונית המחייבת טיפול מדכא חיסון ממושך.**
- **על פי מחקרים בישראל ובעולם, ריטוקסימאב היא תרופה יעילה ובטוחה לטיפול בפמפיגוס.**
- **קיים קונצנזוס כלל עולמי על חשיבות מתן ריטוקסימאב לטיפול בפמפיגוס.**

קיימות גישות שונות בספרות. במאמרם של Joly וחב' [7], נמצא כי שילוב של ריטוקסימאב עם מינון נמוך של סטרואידים לזמן קצר היה יעיל מאד ו-89% מהמטופלים נשארו בהפוגה מלאה במעקב של 24 חודשים. בנוסף, מתן התרופה ריטוקסימאב בעבודה זו נעשה בצורה פרואקטיבית לפי לוח זמנים שנקבע מראש. בעבודה גדולה זו, נערך מעקב אחר 90 חולים חדשים שלא טופלו קודם לכן והם נוטו אקראית בין שתי קבוצות טיפול: האחת קיבלה פרדניזון במינון 1-1.5 מ"ג/ק"ג/יום תוך ירידה הדרגתית במינון במהלך 12-18 חודשים, בעוד שהקבוצה השנייה קיבלה שתי מנות אחזקה של 500 מ"ג ריטוקסימאב בחודש 12 ובחודש 18 לאחר המעריך הטיפולי המלא של 2 גרם, ללא קשר למצבו הקליני של החולה, בשילוב עם פרדניזון במינון נמוך לזמן קצר. בעבודה זו נצפו השפעות לוואי קשות יותר בקבוצה שטופלה רק בסטרואידים, במיוחד סוכרת והפרעות אנדוקריניות אחרות, מיופתיה והפרעות במשק הסיידן והעצמות [7]. קיימים דיווחים המעידים על כך שגם טיפול בזמן התלקחות בלבד מועיל בשמירת ההפוגה ואף בהארכתה מטיפול לטיפול בצורת אפקט קרשנדו [9,8].

בעבודה רטרוספקטיבית שפורסמה בשנת 2013, סוכמו הנתונים של קבוצת חולים גדולה משותפת של המרכז הרפואי רבין, קמפוס בילינסון ובית החולים ג'ונס הופקינס שבבולטימור מרילנד שטופלו בפרוטוקול דומה. בעבודה זו, רוכזו 47 חולים שטופלו בריטוקסימאב כנגד מחלת הפמפיגוס. המינון שניתן בעבודה זו היה שונה מהמינון המקובל לחולים המטולוגיים (375 מ"ג/מ"ר שטח גוף פעם בשבוע ל-4 שבועות) והיה זהה לזה הניתן לחולים עם מחלות שיגרונתיות, קרי גרם אחד וכעבור שבועיים גרם אחד נוסף. מטופלים שלא היו בהפוגה מלאה כעבור חצי שנה קיבלו מערך טיפולי נוסף של ריטוקסימאב. הקריטריונים להכללה בעבודה היו מחלה פעילה חרף טיפול במינון גבוה של פרדניזון (מינימום 1 מ"ג/ק"ג). הוריית נגד הייתה טיפול מדכא חיסוני אחר, או סירוב לטיפול מדכא חיסון. הערכת התגובה לטיפול נעשתה על פי ההגדרות של הקונצנזוס הבינלאומי [10]. קבוצת המטופלים כללה 45 חולים שקיבלו לפחות מערך טיפולי שלם של ריטוקסימאב, מהם 20 גברים ו-25 נשים. שני חולים נוספים פיתחו תגובה אלרגית משמעותית למנה הראשונה של מערך הטיפול הראשון ולכן הוצאו מהמחקר. בסך הכול 41 חולים מתוך 45 (91%) הגיעו להפוגה חלקית או מלאה במהלך המעקב. מבין 41 החולים, בתשעה מהם נצפתה הישנות (חזרה) של המחלה בזמן חצינוי של שמונה חודשים. טיפול מונע דלקת ריאות מפנימוציסטיס קריניי (*Pneumocystis Carinii Pneumonia* - PCP) ניתן ב-39 מתוך 45 החולים. השפעות לוואי נצפו ב-20% מהחולים והופיעו רק לאחר המחזור הראשון של ריטוקסימאב. כאמור בשני חולים נצפתה תופעה אלרגית שחייבה את הפסקת הטיפול. ארבעה חולים נוספים חוו תופעה אלרגית לעירוי שלא חייבו את הפסקת הטיפול. השפעות לוואי נוספות של הטיפול כללו שני חולים בשלבת חוגרת וחולה נוסף שלקה בפטרת מפושטת בעור [11].

דיון וסיכום

בעידן הנוכחי, שבו המונח תרופה ביולוגית הפך לשכיח ושגור בפינו, גם במחלות נדירות כמו פמפיגוס ניתן לקבוע, כי נמצאה

בפמפיגוס (לאחר קורטיקוסטרואידים). המלצה זו פורסמה לאחרונה ב-JAAD [3].

בסקירה זו, אנו מציגים את המחקרים העיקריים שפורסמו לאחרונה התומכים בטיפול זה ואת הניסיון הטיפולי במרכזים הרפואיים רבין ושיבא.

כבר בשנת 2007 נמצא במחקר כי 86% מהמטופלים נכנסו להפוגה מלאה שלושה חודשים לאחר מערך טיפולי של ריטוקסימאב. הוכללו במחקר 21 חולי פמפיגוס במצב קשה ועמידים לטיפול, שלא הגיבו במשך חודשיים לטיפול בפרדניזון במינון גבוה או שהיו להם פעמיים התלקחויות של המחלה, כשברקע ירידה במינון הסטרואידים סביב 20 מ"ג, או שחוו השפעות לוואי קשות מטיפול זה שהיו בבחינת הוריית נגד להמשך טיפול בפרדניזון. במאמר זה, החולים טופלו במינון המקובל לחולים במחלות המטולוגיות - 375 מ"ג/מ"ר שטח הגוף בארבעה עירוים פעם בשבוע. בתום המעקב, 18 חולים היו בהפוגה, חלק מהם אף ללא כל טיפול בפרדניזון. מתוך אותם חולים שנכנסו להפוגה, המחלה נשנתה בתשעה חולים לאחר מוצע של שנה וחצי. בבדיקות אימונולוגיות נמצא, כי מערך אחד של ריטוקסימאב השרה ירידה משמעותית ממושכת בתאי B בדם היקפי, וירידה זו לוותה בהמשך בהופעה מחדש של תאי B נאיביים הזיהים לאלו בדם טבורי בעוברים. הריטוקסימאב השרה שינוי ברפרטואר של תאי ה-B עם שינוי בתתי האוכלוסיות, ומכאן המחשבה על יכולת התרופה להשרות הפוגה ארוכה. מבחינת השפעות לוואי חמורות, בחולה אחד נצפתה פיאלונפריטיס וחולה אחד מת מאלח דם 18 חודשים לאחר הטיפול [4].

מניסיונה של קבוצת החוקרים מהמרכז הרפואי שיבא, התרופה משרה הפוגה ארוכה יחסית - כפי שפורסם במאמרם של Baum וחב' [5], שנבדקו בו 18 מטופלים ומהם 72% היו עדיין בהפוגה במעקב של 9 חודשים לאחר הטיפול [5]. בדומה, בעבודה זו מדווח על קבוצת חולים קשים, שהטיפולים מדכאי החיסון שקיבלו, כולל סטרואידים, כשלו, והם טופלו בריטוקסימאב במינון ההמטולוגי. במעקב אחר חולים אלו, תוך שלושה חודשים הגיעו 44% להפוגה מלאה, ו-44% נוספים הגיעו להפוגה חלקית, ומהם יותר ממחצית הגיעו להפוגה מלאה בהמשך המעקב. במעקב ארוך טווח נצפתה ירידה משמעותית במינון הסטרואידים הנדרש, ולא היו השפעות לוואי משמעותיות מהטיפול [5].

בעבודות עדכניות נמצא, כי במעקב ממושך יותר, ניתן להגיע אף להפוגה מעבר לשנתיים בשיעור של עד 40% מהחולים. גם בטיפולים החוזרים נמצא, כי הטיפול אינו מאבד מיעילותו וניתן להשיג הפוגה לאחר כל טיפול. יתרה מכך, גם בחולים אשר לא הגיעו להפוגה לאחר טיפול אחד, מומלץ לחזור על הטיפול, משום שבשיעור גבוה מהם נצפתה הפוגה לאחר הטיפול הנוסף - בניגוד לתרופות ביולוגיות אחרות בהוריות אחרות הקיימות בשוק, כגון נוגדי TNF בחולי ספחת, שעם הזמן החולים מתרגלים אליהן, והתרופה מאבדת מיעילותה ומצריכה מעבר לתרופה ביולוגית אחרת. בעבודתם של Heelan וחב' [6], נמצא כי חולים שהטיפול בהם אינו מביא להפוגה או שמחלתם מתלקחת לאחר הטיפול, מפיקים תועלת ממערך טיפולי נוסף של ריטוקסימאב [6].

כאשר עולה השאלה האם לטפל בריטוקסימאב בזמן התלקחות בלבד או האם לתת את הטיפול באופן פרואקטיבי,

שלא הגיב בעבר ועוד שאלות רבות. אנו מקווים שמחקרים נוספים יתנו מענה לכל השאלות החשובות האלו. חוקרים ברחבי העולם משקיעים מאמצים רבים בפיתוח תרופות סלקטיביות יותר מריטוקסימאב, אשר יסייעו בהפחתת מספר תאי ה-B באופן יותר סגולי לתאים המייצרים נוגדן זה או אחר במקום מתן התרופה המפחיתה את כל תאי ה-B באופן גורף. חשוב לציין עבודה פורצת דרך מפילדלפיה שפורסמה בכתב העת היקרתי Science, שבה החוקר Ellebrecht וחב' [12] פיתחו תרופה חדשה הנקשרת באופן מדויק לתאים האחראים על ייצור הנוגדנים העצמוניים ומשמדה אותם. ●

מחבר מכותב: דניאל מימוני

מחלקת עור

בילינסון, פתח תקווה, 49100

טלפון: 03-9376650

פקס: 03-5475193

דוא"ל: daniel.mimouni@gmail.com

תרופה ביולוגית שהביאה לשינוי באופי המחלה. בעבודות שהצגנו מניסיוננו בארץ וכן בעבודות ממרכזים מובילים בעולם, אכן נמצא כי ריטוקסימאב מביאה לשיעור הפוגות גבוה יותר, הקטנת הטיפול המצטבר בסטרואידיים וכתוצאה מכך הפחתת שיעור השפעות הלוואי הקשות של טיפול בסטרואידיים לאורך זמן. יש לציין בעיקר את עבודתו של פרופ' ג'ולי מצרפת, שהביאה לכך שבחדש יוני 2018 הוכרז על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), כי ריטוקסימאב מתאים כטיפול לפמפיגוס בינונית עד קשה.

עדיין נותרו שאלות רבות ללא מענה: האם יש לתת לכל החולים ריטוקסימאב, האם יש מדד מעבדתי ביולוגי שמהווה סמן לחולים שיגיבו לתרופה, האם יש צורך במתן מערך טיפולי נוסף, מהו המינון הנכון לפמפיגוס; המינון המקובל בחולים עם מחלות המטולוגיות או המינון המקובל לחולים עם מחלות שיגרונתיות, או אולי בכלל משטר מיוחד ושונה לחולי פמפיגוס, האם יש לתת קורס טיפולי מניעתי או רק כתגובה להתלקחות, האם מתן שני של ריטוקסימאב יעיל במטופל

ביבליוגרפיה

<p>1. Bologna JL, Schaffer JV & Cerroni L, <i>Dermatology: 2-Volume Set, 4th Edition. 2880 pages. Copyright 2018.</i></p> <p>2. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA & al, <i>The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis.</i> J Am Acad Dermatol. 2015 Aug;73(2):264-71.</p> <p>3. Murrell DF, Peña S, Joly P & al, <i>Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts.</i> J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 10.</p> <p>4. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC & al, <i>A Single Cycle of Rituximab for the</i></p>	<p><i>Treatment of Severe Pemphigus.</i> n engl j med, 2007 Aug 9;357(6):545-52.</p> <p>5. Baum S, Gilboa S, Greenberger S & al, <i>Adjuvant rituximab therapy in pemphigus: a single-center experience of 18 cases.</i> Dermatolog Treat. 2013 Dec;24(6):427-30.</p> <p>6. Heelan K, Al-Mohammedi F, Smith MJ & al, <i>Durable Remission of Pemphigus With a Fixed-Dose Rituximab Protocol</i> JAMA Dermatol. 2014;150(7):703-708.</p> <p>7. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C & al, <i>First-line rituximab combined with short-term prednisone versus</i></p>	<p><i>prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial.</i> Lancet. 2017 May 20;389(10083):2031-2040.</p> <p>8. Greenblatt DT, Benton EC, Groves RW & Setterfield JF, <i>Crescendo response to rituximab in oral pemphigus vulgaris: a case with 7-year follow-up.</i> Clin Exp Dermatol. 2016 Jul;41(5):529-32.</p> <p>9. Uzun S, Bilgiç TA, Temel A & al, <i>Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with pemphigus vulgaris: first report from Turkey.</i> Int J Dermatol. 2016 Dec;55(12):1362-1368.</p>	<p>10. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR & al, <i>Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus.</i> J Am Acad Dermatol. 2008 Jun;58(6):1043-6.</p> <p>11. Leshem YA, Hodak E, David M & al, <i>Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients.</i> J Am Acad Dermatol. 2013 Mar;68(3):404-11.</p> <p>12. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A & al, <i>Science Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease.</i> 2016 Jul 8;353(6295):179-84.</p>
--	--	---	---

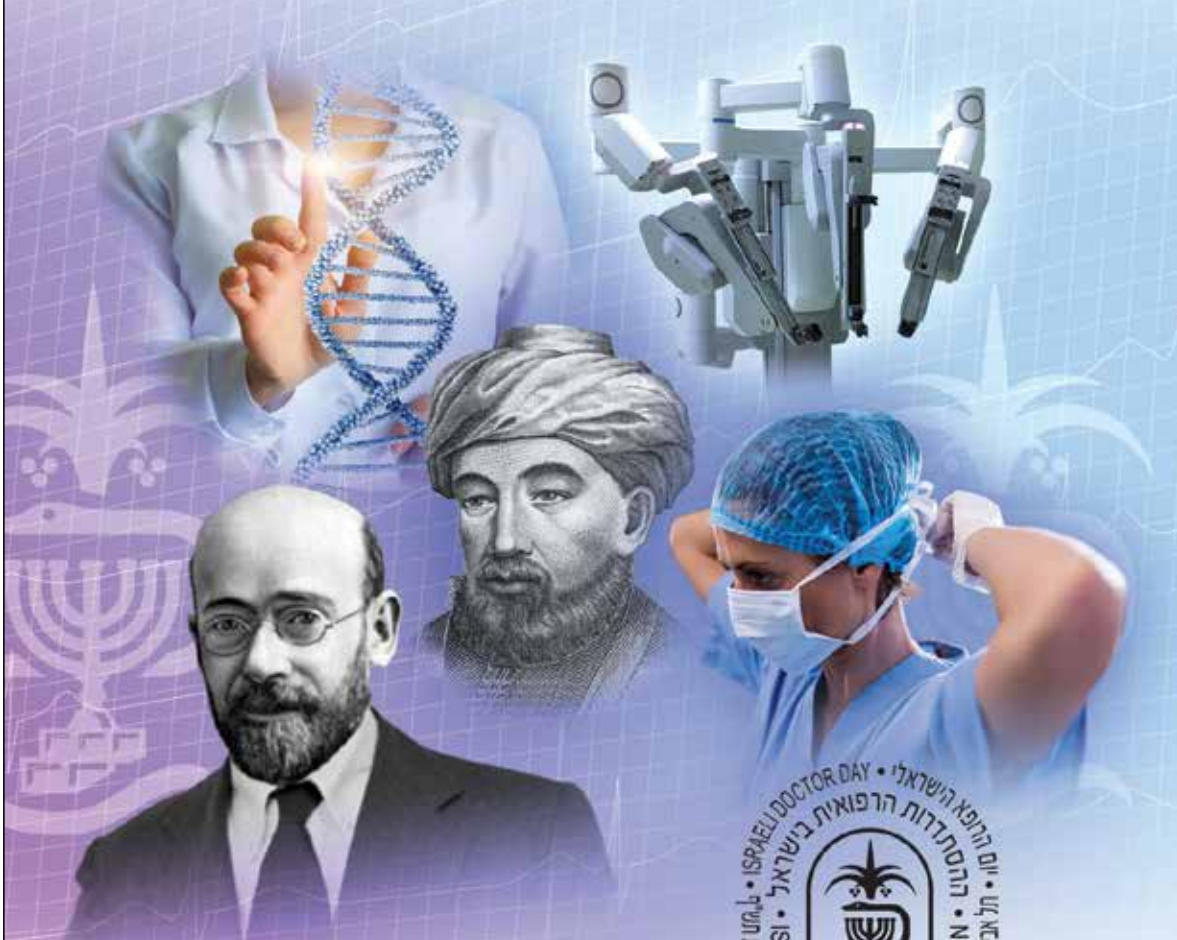


דף מזכרת
SOUVENIR LEAF



ההסתדרות
הרפואית בישראל
Israeli Medical
Association

יום הרופא/ה הישראלי/ת 2020
ISRAELI DOCTOR DAY 2020



יום הרופא/ה הישראלי/ת 2020 ISRAELI DOCTOR DAY 2020



ההסתדרות
הרפואית בישראל
Israeli Medical
Association



יושבי הראש של ההסתדרות הרפואית בישראל

*0001

9.1.2020

 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד רמי ישי 1989-1971 אכנת אשיל		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד נח קפלינסקי 1971-1965 אכנת אשיל	 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד אפרים סיני 1965-1961 אכנת אשיל		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד אפרים סיני 1965-1961 אכנת אשיל
 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד ליאוניד אידלמן 2018 - 2009 אכנת אשיל		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד יורם בלשר 2009-1995 אכנת אשיל	 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד מרים צנגן 1995-1989 אכנת אשיל		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד מרים צנגן 1995-1989 אכנת אשיל
 ISRAELI DOCTOR DAY 2020 יום הרופא הישראלי 2020		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד ציון חגי 2018 אכנת אשיל	 ISRAELI DOCTOR DAY 2020 יום הרופא הישראלי 2020		 ישראלי ישראל ISRAEL סכתב רגיל באורך רגילה עמדה פי הלד ציון חגי 2018 אכנת אשיל

NIS
ש"ח

804

