

## הגישה לטיפול בדלקת מפרקים שגרונית

דלקת מפרקים שגרונית הינה מחלה כרונית שאינה ניתנת עדיין לריפוי ומטרת הטיפול הינה להקל על הסימפטומים ועל סימני המחלה ובמידה מסוימת לנסות לדכא את התהליך הדלקתי. הטיפול הראשי בעיקרו הוא טיפול כימותרפי ובשנים האחרונות קיימים גם טיפולים ביולוגיים מאוד יעילים בהשוואה לקודמיהם.



דלקת מפרקים שגרונית (דמ"ש) או RHEUMATOID ARTHRITIS הינה מחלת מפרקים אינפלמטורית פוליארטיקולרית הקפית סימטרית אירוזיבית כרונית. המחלה מאופיינת בדלקת רב-מפרקית פעמים רבות בשילוב עם פגיעה מערכתית מחוץ למפרקים .

המחלה פוגעת בכ-0.5%-1% מכלל האוכלוסייה, נשים נפגעות פי שניים עד שלש מגברים והמחלה עלולה והופעתה שכיחה בגילאים 35-50. תוחלת החיים של החולים מתקצרת בשלוש עד שבע שנים ולפחות -10%-15% מהחולים יסבלו מנכות חמורה למרות הטיפול בהם.

בד"כ החולים סובלים מתסמינים שונים חלקם כלליים, כמו חום, עייפות ותחושה רעה וחלקם ייחודיים לאיבר פגוע בגוף, כגון נפיחות כאבים ומוגבלות במפרקים (בעיקר בכפות הידיים), קשירות בעור, דלקת כלי דם, דלקת עיניים ועוד.

האטיולוגיה של המחלה אינה ידועה אך לרוב מדובר במחלה אוטואמונית לא ספציפית וגם הפתוגנזה אינה ברורה דיו והסברה היא כי מדובר בשילוב של נטייה גנטית מוקדמת, שמשקלה בהתפתחות המחלה מוערך בכ-60%, וגורמים סביבתיים נוספים כגון עישון.

האבחון נעשה ע"פ קריטריונים ACR-1987 שהם 7 קריטריונים במספר ומתוכם היה צריך 4 לצורך אבחון . לאחרונה משתמשים בקריטריונים של 2010 שעל פיהם נותנים ניקוד ע"פ ממצאים קליניים מעבדתיים ורנטגניים .

בדיקות מעבדה הנערכות לזיהוי כוללות את בדיקת נוכחות הנוגדן העצמי הקרוי גורם שיגרוני (RF). שמופיע בכ- 70-80% מהחולים. בדיקת זיהוי נוגדן עצמי נוסף הקרוי Anti-citrullinated peptide (anti-CCP) נחשבת לבעלת סגוליות גבוהה יותר מבדיקת גורם שיגרוני.



בדיקות דימות מזהות סימנים גרמיים בשלבים מאוחרים יותר וידיגמו היצריות במרווחים המפרקיים, לדול עצם חוץ מפרקי ושחיקה בשולי עצמות המפרק או מה שנקרה אירוזיות. בדיקת MRI נחשבת לרגישה יותר מצילום רנטגן בזיהוי שלבים מוקדמים של דלקת מפרקים שיגרונתית.

הטיפול במחלה נשאר אמפירי יחסית. בכל התערבות טיפולית אין ריפוי למחלה ולכן מדובר למעשה על טיפול פליאטיבי. טיפול אגרסיבי מוקדם חשוב כדי למנוע פגיעה במפרק וכתוצאה מכך, נכות. יש לשאוף להשגה של רמיסיה (הפוגה) במחלה ככל שניתן, וכן השגת מינימום תופעות לוואי ומקסימום תגובה. מטרות הטיפול בדלקת הן הפחתת כאב, דיכוי תהליך דלקתי, האטת תהליך המחלה או עצירתו ושיפור באיכות החיים ובתפקודם של החולים.

מגוון הטיפולים מכוונים לדיכוי לא ספציפי של התהליך הדלקתי או החיסוני מתוך ציפייה שהדבר יקל על הסימפטומים וימנע התקדמות או נזק למבנה המפרקים. הטיפול הראשי הוא טיפול כימותרפי בעיקרו ובשנים האחרונות קיימים גם טיפולים ביולוגיים, שיפורטו בהמשך.

עקרונות כלליים בטיפולים השונים:

1. הקלה על הכאב ע"י הפחתת התהליך הדלקתי.
2. שמירת המבנה הארטיקולארי המפרקי ללא ארוזיות.
3. שמירת התפקוד הגופני האישי.
4. שליטה במעורבות המערכתית ומניעת נזקים לאיברים אחרים

הטיפול התרופתי בדמ"ש ניתן לסיווג לארבע גישות מרכזיות או קווים טיפוליים:

#### קו ראשון - השימוש NSAIDs-2 ואנלגטיקה :

המטרה כדי לשלוט בסימפטומים וסימנים של תהליך דלקתי מקומי. התרופות הללו יכולות להקל במהירות על הסימנים והסימפטומים, אך יש להן השפעה מינימלית על התקדמות המחלה ויש להן הרבי תופעות לוואי כמו פגיעה במערכת העיכול או כליות או כבד. לאחרונה, פותחו מעכבים ספציפיים COX-2 inhibitors, שבאופן סלקטיבי מעכבים את COX-2 ולא COX-1 הראו שהם גורמים פחות כיבים במערכת העיכול אך הבעיה היא שהתרופות הללו נקשרו עם עלייה בסיכון לאירועים קרדיווסקולריים.

#### קו שני - שימוש בגלוקוקורטיקואידים :

למרות שהמינון הנמוך ניתן לרוב כדי לדכא את הסימנים והסימפטומים של הדלקת, עדויות אחרונות מראות שהוא גם מעכב את ההתפתחות וההתקדמות של האירוזיות בעצמות. בנוסף, השימוש בגלוקוקורטיקואידים במינון נמוך מעלה את האפקטים האנטי-דלקתיים של תרופות כמו (מתוטרקסאט), כמו גם את האפקט המגן של התרופות הללו על העצמות. מתן התחלתי של גלוקוקורטיקואידים במינון נמוך יכול להינתן כטיפול בודד או כתוספת לטיפול (Disease) DMARDs (modifying anti-rheumatic drugs). הזרקה של גלוקוקורטיקואידים ישירות לתוך המפרק יכולה לספק פעמים רבות הקלה זמנית סימפטומטית כאשר הטיפול הסיסטמי לא מצליח להקל על הדלקת. במתן סטירואידים יש לקחת בחשבון תופעות לוואי כגון עלייה ברמת הסוכר, עלייה בלחץ הדם, השמנת יתר, שינויים בעור, שינויים במרכיבי הדם ועוד.



## קו שלישי – שמוש ב-DMARDS:

התרופות הללו מסוגלות להפחית את הרמות של Acute-phase reactants בחולים המטופלים, מה שכלל הנראה משנה את המרכיב הדלקתי ב-RA ואת ההרס שנגרם מהמחלה. התרופות הללו כוללות את D-penicillamine, Sulfasalazine, Methotrexate, Hydroxychloroquine, את מלחי הזהב או את D-penicillamine, למרות ששני האחרונים כמעט ולא נמצאים בשימוש כיום. האינדיקציות להתחלת הטיפול עם אחת מהתרופות הללו לא הוגדרו. לאחרונה, התקבלו עדויות המראות שהתחלה של טיפול DMARD-2 בשלב מוקדם של מהלך המחלה משפיע לטובה על ההתפתחות של אירוזיות בעצמות ועל התקדמות המוגבלות. כיום ההרגשה היא שהטיפול DMARD-2 צריך להתחיל בהקדם לאחר שהתבססה אבחנה של RA, בעיקר באלה עם עדות למחלה אגרסיבית או עם פרוגנוזה גרועה. עדיין לא ברור איזו תרופה DMARD צריכה להינתן כתרופה הראשונה וטרם הודגם יתרון עקבי של תרופה אחת על פני האחרות. למרות זאת, Methotrexate היא תרופת הבחירה של DMARD בעיקר באנשים עם גורמי סיכון להתפתחות של אירוזיות בעצמות או Synovitis שנמשכת למעלה משלושה חודשים. התרופה הזו מניינת בצורה פומית במנן שבוע בממצוע 15 מ"ג לשבוע ויננת גם בזריקות ISC ויש להזהר מתופעות לוואי כגון דכוי מיח עצם, הפרעות בתפקודי הכבד ופגיעה ריאתית או במערכת העיכול. עם כל זה היא נחשבת אבן פינה בטיפול התחלתי ב-RA. ניתן לשלב אותה עם תרופות נוספות מקבוצת ה-DMARDS ויש לזה אפקט סנרגסטי אך שוב זה מעלה את היסכון לתופעות לוואי.

קבוצה נוספת היא זו של התרופות הציטוטוקסיות/אימונוסופרסיביות, כולל Cyclophosphamide, Azathioprine, Cyclosporine, Leflunomide. שכולן הראו יכולת להקל על תהליך המחלה בחלק מהחולים, ונכון להיום פחות ופחות משתמשים בהם בגלל המענה לטיפולים ביולוגיים שנחשבים ליותר יעילים

## קו רביעי -קבוצת הטיפולים הביולוגיים :

בעשור האחרון פותחה קבוצה חדשה של תרופות המתאימות במיוחד לחולים עם דלקת מפרקים שגרונת ומחלות דלקתיות אחרות. התרופות ה"ביולוגיות", כפי שהן מכונות על ידי היצרנים, חוסמות באופן עקיף או ישיר את פעילות תאי ה-T ותאי B או את מרכיביהם. בניגוד לתרופות ידועות כמו Methotrexate המדכאות את כל תאי מערכת החיסון, לתרופות הביולוגיות החדשות יש תגובה יותר סלקטיבית ופחות תופעות לוואי. הטיפולים הביולוגיים הקיימים היום ואלה הנמצאים בפיתוח מהווים התקדמות חשובה בטיפול במחלות אוטואימוניות, בפרט בדלקת מפרקים שגרונת. הטיפולים הללו יחודיים בכך שהם מאפשרים טיפול נקודתי עם מעט תופעות לוואי ועם פוטנציאל לשפר במידה רבה את הפרוגנוזה של החולים.

החשוב מבין הטיפולים הללו הוא הציטוקין TNF- $\alpha$  אשר ייצור עודף ממנו עלול לגרום לתהליך דלקתי ולהרס מפרקים, ולכן פותחו תרופות לחסימת פעולתו, ביניהן:

1. Adalimumab (Humira) : זריקת תת עורית 40 מ"ג כל שבועיים
2. Infliximab (Remicade) : טיפול דרך הוריד ע"פ פרוטוקול (כל חודשיים)
3. Etanercept (Enbrel) : זריקה תת עורית 50 מ"ג אחת לשבוע
4. Golimumab (Simponi) : זריקה תת עורית 50 מ"ג אחת לחודש
5. Cetrolizumab (Cimzia) : זריקה תת עורית אחת לשבועיים



הטיפולים הללו מיועדים לחולי דלקת מפרקים שגרונת, מחלות מעי דלקתיות, דלקת פרקים פסוריאטית ודלקת חוליות מקשחת (AS), ספחת ודלקת מפרקים אדיופטית של גיל הילדות.

קיימים מנגנונים נוספים שבהם תרופה ביולוגית חוסמת מסלול במערכת החיסון על מנת לדכא פעילות דלקתית ומבין אלה

1. חסימה של IL-1 : Anakinra= Kineret : זריקה תת עורית ע"ב יומי
2. חסימה של IL-6 : Actemra= Tocilizumab : דרך הוריד חודשית
3. קשור ל-CD 20 שעל פני תא B על מנת להרסו Rituximab=Mabthera
4. כישלון של מנגנון שמירת הסבילות Abatacept= Orencia : תת עורית אחת לשבועים
5. בשנים האחרונות פותחו תרופות עם משקל מולקולרי נמוך (Small molecule) כמו Tofacitinib = Xeljanz שהיא מקבוצת (JAK) inhibitor.

חסרון של התרופות הביולוגיות הוא שרובן ניתנות בזריקה לשריר או תת עורית או בעירוי תוך ורידי, למעט (JAK) inhibitor. עלות התרופות מגיעה כיום לאלפי שקלים בחודש. למרבה הצער, תרופות אלו אינן מציעות ריפוי. מחקרים קליניים הראו שמתן פרנטרלי של כל אחת מהתרופות הללו יעיל מאד בשליטה על הסימנים והסימפטומים של RA בחולים שנכשלו בטיפול עם DMARD וגם בחולים שלא קיבלו DMARD. טיפול חוזר בתרופות הללו יעיל עם או בלי מתן בו זמנית של Methotrexate, למרות שטיפול משולב עם Methotrexate או DMARD אחר כנראה מאפשר יתרון גדול יותר. התרופות הללו לא רק יעילות בשליטה פרסיסטנטית על הסימנים והסימפטומים של RA במרבית החולים, אלא שהן משפיעות בנוסף על קצב איטי יותר של התקדמות לנזק מפרקי (על פי הערכה הדמייטית) והן משפרות את המוגבלות.

תופעות הלוואי כוללות: פוטנציאל לעלייה בסיכון לזיהום קשה, יכולת של TNF- $\alpha$  blockers להעלות את הסיכון לרה-אקטיביציה של TB ולכן חשוב לבצע Tuberculin skin testing, ואם הכרחי, לבצע עוד הערכה עם צילום חזה לפני שמתחילים את הטיפול עם anti-TNF- $\alpha$ . הטיפול anti-TNF- $\alpha$  יכול, באופן פוטנציאלי, להעלות את הסיכון ללימפומה ואולי גם לממאירויות אחרות. בנוסף יכול הטיפול לגרום ל-anti-DNA antibodies אך רק לעתים נדירות, מלווה בהתפתחות סימנים וסימפטומים של SLE. תופעות לוואי אחרות כוללות תגובות לעירוי או להזרקה ולעתים נדירות התפתחות של מחלת דה-מיאליניזציה של CNS. למרות שתופעות הלוואי הללו אינן נפוצות, האפשרות שתופענה מחייבת מעקב על ידי רופאים המומחים בשימוש בהן.

ה-Anakinra לעומת זאת הוא IL-1 receptor antagonist רקומביננטי שבאופן תחרותי חוסם את הקשירה של IL-1 receptor ולכן מעכב את פעילות שני הציטוקינים הפרו-דלקתיים הללו. ה-anakinra הראתה יכולת בשיפור הסימנים והסימפטומים של RA בהפחתת המוגבלות ובהאטת התקדמות הנזק הארטיקולארי (על פי הערכה הדמייטית). התרופה יכולה להינתן כמונותרפיה או ביחד עם Methotrexate. תופעות הלוואי העיקריות הן תגובות באזור ההזרקה. באופן כללי, ההשפעה הקלינית של Anakinra נראית פחותה מזו של הטיפול TNF- $\alpha$ , אבל היא יכולה להינתן בחולים שאינם יכולים לקבל טיפול ב-TNF- $\alpha$  ורק לעתים נדירות היא יעילה באלה שנכשלו כבר בטיפול עם TNF- $\alpha$ . קומבינציה של Anakinra עם תרופות החוסמות את TNF- $\alpha$  אינה מגבירה את היעילות וגורמת לזיהומים יותר תכופים, ולכן אינה מומלצת.

ה-Rituximab הוא נוגדן כימרי שמכוון נגד CD-20 הגורם Depletion-B של תאי B בשלים, והוא אושר לטיפול בחולים עם RA שנכשלו בטיפול עם anti-TNF- $\alpha$ . יחד עם Methotrexate, טיפול זה יכול



מרכז רפואי ע"ש ברוך פדה, פוריה  
מסונף לפקולטה לרפואה של אוניברסיטת בר אילן בגליל  
The BARUCH PADEH Medical Center, Poriya  
Affiliated to The Faculty of Medicine in Galilee - Bar Ilan University



Organization Accredited  
by Joint Commission International

לשפר את הסימנים והסימפטומים בחולים וגם לעכב את התקדמות הנזק הגרמי. תופעות הלוואי העיקריות קשורות לתגובות לעירוי אך אלו יכולות להיות תחת שליטה עם גלוקוקורטיקואידים. למרות שהפרוטוקול האופטימלי לא בוסס, ניתן לחזור על הטיפול במרווחים של שישה חודשים, עם חזרת תאי B במחזור הדם.

ה- Abatacept הוא חלבון המכיל את CTLA-4. הוא מעכב את האקטיבציה של תאי ה-T על ידי עיכוב תחרותי של co-stimulation של תאי T שנגרמת מהאינטרקציה בין תאי T שמבטאים את CD-28 לבין CD-80/86 שמבוטא על ה-Antigen presenting cells. אפשר להשתמש בו עם או בלי אך היעילות גדולה יותר בטיפול המשולב. לתרופה יש אפקט חיובי על הסימנים והסימפטומים של RA וגם היא מעכבת את הנזק הפרוגרסיבי לעצם. התרופה בדרך כלל נשמרת לחולים שנכשלו בטיפול של חוסמי TNF- $\alpha$  או באלה שיש להם קונטרהאינדיקציה לטיפול. ה- Abatacept נסבלת בצורה טובה למדי. שילוב של Abatacept עם TNF-blockers אינו מעלה את היעילות מחד, ומאיך גורם ליותר תופעות לוואי, כולל זיהומים קשים, ולכן אינו מומלץ.

במחקרים הנערכים כיום ובאלה שייערכו בעתיד בודקים גם Gene therapy כאפשרות טפולית

ד"ר מוחמד עדוי-מנהל יחידה ראומטולוגית