

# קווים מנחים לטיפול חדשים ב-TED (Thyroid eye disease -TED)

## הוכן על-ידי:

ד"ר ענבל אבישר  
ד"ר עודד שגיב  
ד"ר שירין חאמד עזאם  
ד"ר הדר דסקין  
ד"ר אברהים עזאם  
פרופ' טלי צוקרמן יפה  
פרופ' ננסי אגמון-ליון

## בשם:

החוג לאוקופלסטיקה  
איגוד רופאי העיניים בישראל

ספטמבר 2022

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

#### מחברים/שותפים:

ד"ר **ענבל אבישר**, מומחית לרפואת עיניים, ראש החוג לאוקולופלסטיקה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

ד"ר **עודד שגיב**, מומחה לרפואת עיניים, סגן מנהל מחלקת עיניים, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

ד"ר **שירין חאמד עזאם**, מומחית לרפואת עיניים, מרכז רפואי פוריה, טבריה

ד"ר **הדר דסקין**, מומחית לאנדוקרינולוגיה, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

ד"ר **אברהים עזאם**, מומחה לאנדוקרינולוגיה, מנהל אנדוקרינולוגיה מחוז צפון במאוחדת

**פרופ' טלי צוקרמן יפה**, מומחית לאנדוקרינולוגיה, אחראית שירות לאנדוקרינולוגיה וסוכרת לנשים ובהיריון, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

**פרופ' ננסי אגמון-לוי**, מנהלת היחידה לאימונולוגיה קלינית, מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

#### הערה חשובה

ברצוננו להדגיש, כי כל המוצג להלן הינו פרי גיבוש עבודת הצוות המקצועי שכתב את המסמך ועל סמך ספרות רפואית רלוונטית, ויחד עם זאת, אנו רואים חשיבות עליונה בשמירת שיקול הדעת המקצועי של כל רופא ורופא מול המקרה הקליני הספציפי שלפניו, ואין בהמלצות אלה לחייב את הרופא בנקיטת טיפול זה או אחר.

**תוכן העניינים:**

4.....	1. מבוא
6.....	2. מטרות נייר העמדה
6.....	3. טיפולים
23.....	4. המלצות

## 1. מבוא

תחלואה אוטואימונית של בלוטת המגן ע"ש גרייבס עלולה לגרום גם לפגיעה בעיניים. במטופלים עם חוסר איזון בתפקוד בלוטת התריס, אך גם בכאלה, ללא הפרעה בתפקודי הבלוטה עלולה להתפתח מחלת עיניים - **Thyroid eye disease (TED)**. המנגנון המשוער של TED כולל נוגדנים עצמיים לרצפטור ל-TSH המכונים (TSI) **thyroid-stimulating immunoglobulin**, הללו מתווכים תהליך דלקתי והסננה של רקמות שונות בארובת העין, כולל: שפעול תאים פיברופלסטים, והפרשת מדיאטורים דלקתיים. קיים מתאם בין רמה גבוהה של נוגדנים לרצפטור של TSH (TSI), לנוכחות וחומרת התסמינים העיניים במחלת גרייבס. בנוסף, נמצאה תגובה משולבת - "crosstalk" בין הרצפטור ל-TSH לבין הרצפטור ל-IGF-1 על תאים פיברופלסטים כך, ששפעול הרצפטור ל-TSH ע"י נוגדנים עצמיים מוביל לשפעול תאי IGF-1 ואפקט סינרגיסטי על ייצור גלוקוז-אמינו-גליקנים (GAG) לאחר הפעלת שני הרצפטורים. TED מדווח בכ-40% מהאנשים הסובלים ממחלת גרייבס. גורמי סיכון נוספים ל-TED הם: גיל מבוגר, סוכרת (בעיקר מסוג 1), מגדר - נשים יותר מגברים, אם כי, המחלה נוטה להיות קשה יותר בגברים, עישון ונטייה גנטית.

תסמיני מחלת העיניים TED כוללים יובש בעיניים, דמעת, בלט עיניים, ראייה כפולה ומבט "בוהה". התהליך הדלקתי ב-TED יכול להשפיע על העין, העפעפיים וארובת העין (השריר, השומן והעצם סביב גלגל העין), ולשנות את מראה הפנים על ידי גרימת רטרקציה כלפי מעלה של העפעפיים וכתוצאה מכך, מראה "בוהה", או בליטה קדימה של ארובות העיניים, פרופטוזיס, בעין אחת או בשתי העיניים. במקרים בהם מעורבים שרירי גלגל העין, השרירים מתנפחים ומקבלים לעתים, כיוון מוטעה מה שעלול לגרום לראייה כפולה. סיבוכים נוספים של TED המאיימים על חדות ואיכות הראייה כוללים: כיב בקרנית, כתוצאה מסגירת עיניים לקוייה מעל העין הבולטת, גלאוקומה ודחיסת עצב הראייה. סיבוכים כאלה הם נדירים ומופיעים רק באחוז קטן מהמקרים (פחות מ-5%).

חומרת המחלה מוגדרת על ידי מספר מדדים, אשר המקובל מביניהם הוא CLINICAL ACTIVITY SCORE - (CAS). מדד זה מורכב מפרמטרים דלקתיים כמו: אודם ונפיחות בלחמית ובעפעפיים, וגם שינויים לרעה בבלט העין, בפזילה ובראייה. מדד זה מקובל כיום בספרות ככלי לקבלת החלטה על הצורך בטיפול וכן, מהווה מדד לתגובה לטיפול.

### 1.1 טיפולים מקובלים ל-TED

הטיפול ב-TED מאתגר לעתים קרובות. המחלה, בשלב הפעיל שלה, הנמשכת בדרך כלל, בין 18-24 חודשים, עשויה לחלוף באופן עצמוני (self-limiting), אבל עלולה להיות מטרידה רגשית, מכיוון שהיא משפיעה מאד על המראה החיצוני ועל איכות חיי המטופל. מנגד, בחלק מהחולים המחלה סוערת, ותגרום לתסמינים משמעותיים (CAS גבוה), ותגרור פגיעה משמעותית בראייה המחייבת טיפול סיסטמי. חולים המפתחים סיבוכים מסכני ראייה נדרשים לעתים, לטיפולים ממושכים, ועלולים לפתח פגיעה בלתי הפיכה בראייה ונכות. לאחר השלב הפעיל, מגיע השלב שבו עוברים החולים ניתוחים משקמי תפקוד ואסתטיים של ארובת העין והעפעפיים.

האופציות הטיפוליות למחלה בחומרה קלה כוללות: הדרכה להפסקת עישון, שימוש בטיפות עיניים ומשחה לשימון העיניים ולמניעת כיבים בקרנית. בנוסף לכך, טיפול מקומי ללחץ תוך עיני גבוה באותן טיפות עיניים המשמשות להורדת לחץ בגלאוקומה, ותוספת סלניום דרך הפה, שהוא ויטמין נוגד חמצון אשר הוכח כיעיל במחלה הקלה.

במחלה אשר חומרתה מוגדרת בינונית עד חמורה, מטרות הטיפול הן לקצר את השלב האקטיבי ולשפר את המניפסטציות הסובייקטיביות והאובייקטיביות של המחלה. תוצאות הטיפול טובות יותר ככל שהוא ניתן מוקדם יותר וזאת, בכדי למנוע אובדן ראייה וסיבוכים הנובעים מהמחלה. יעילות הטיפולים הסיסטמיים השונים היא בין 50%-80% לפי עבודות שונות, נדיר שמושגת תגובה מלאה. הטיפול הסיסטמי כולל: תרופות המדכאות את המערכת החיסונית, דוגמת סטרואידים. מטופלים שאינם מגיבים לטיפול זה יצטרכו טיפול קו שני הכולל תרופות אימונוסופרסיביות, לבד או במשלב תרופתי. למרבה הצער, כיום עדין לא ניתן לחזות את התגובה לטיפול של כל מטופל, ויש להסביר בשלב מוקדם כי ייתכן שיצדק לטיפולים נוספים תרופתיים וכירורגיים, גם במידה שגיב לטיפול האימונוסופרסיבי המוצע.

הבחירה של טיפול ב-TED נשענת על מספר שיקולים: יעילות הטיפול על פי הספרות הרפואית, בטיחות קצרת טווח ורחוקת טווח, עלויות הטיפול, זמינות התרופה, אפשרות טכנית למתן התרופה כולל תשתית רפואית מתאימה והעדפה אישית של המטופל.

בשנת 2016 ה- EUGOGO- European Group of Graves Orbitopathy פרסם הנחיות לטיפול ב- TED, ומרבית המרכזים הרפואיים באירופה ובארץ פועלים על פיהן. במקביל, נעשה בחמש השנים האחרונות מאמץ בינלאומי בעידוד ה- EUGOGO לפתח תרופות חדישות או להתאים תרופות אימונו-סופרסיביות הקיימות כבר בשוק, לטיפול ב- TED קשה ופעיל. ביולי 2021 ה- EUGOGO הוציא עדכון של ההנחיות לטיפול שהתמקד בטיפולים חדשים ל- TED, **ההמלצות והעמדות של נייר עמדה זה עומדות בהתאמה להנחיות האירופאיות.**

בבתי החולים הגדולים בארץ קיימות **מרפאות משולבות** (multidisciplinary clinics) בהן פועלים יחד רופאי עיניים, אנדוקרינולוגים ואימונולוגים כצוות מומחים לאבחון וטיפול בחולי TED. בין היתר, מטרת ההקמה של מרפאות אלה הינה איתור ואבחנה של החולים, טיפול משולב במטופלים עם מחלה בינונית עד חמורה, ומניעה וטיפול מוקדם בסיבוכי המחלה ע"י צוות מומחים הכולל את כל הדיסציפלינות הקשורות במחלה.

## מקורות

1. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12).
2. Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. Br J Ophthalmol. 2015;99(11):1531-5.
3. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:615993.
4. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(4):395-402.
5. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(3):359-70.
6. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, Elflein H, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Quality of life in a german graves orbitopathy population. Am J Ophthalmol. 2011;152(3):483-90 e1.
7. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(1):145-52.
8. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, European Group on Graves O. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016;5(1):9-26.
9. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):134-42.
10. Smith TJ, Bartalena L. Will biological agents supplant systemic glucocorticoids as the first-line treatment for thyroid-associated ophthalmopathy? Eur J Endocrinol. 2019;181(5):D27-D43.
11. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, Eckstein AK, Stagnaro-Green A, Kahaly GJ. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):52.
12. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, Kahaly GJ, Ludgate M. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves's orbitopathy. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(2):104-16.

## 2. מטרת נייר העמדה

נייר עמדה זה נועד לסמן את הטיפולים הותיקים והחדשים ל-TED, הקיימים בארץ, וגם את אלה שעדיין לא זמינים/רשומים בארץ, אבל צפויים להיכנס לשימוש בעתיד הקרוב, בשל ביסוס ספרותי מתרחב והולך בעניינם. ובכלל זה:

- א. לבסס את מגוון הטיפולים לשימוש כקו שני בחולים שמחלתם לא מגיבה, או שיש להם התווית נגד טיפול בסטרואידים IV במינון גבוה
  - ב. להציע את הסדר לטיפול בקו ראשון ובקו שני בטיפולים כימיים וביולוגיים באינדיקציות המתאימות (לחלק מטיפולים אלה נדרשים כיום אישור ועדת חריגים)
  - ג. לסמן תכשירים, אשר יש מקום להכלילם בסל הבריאות לחולי TED קשה
- להלן, סקירה קצרה על טיפולים אימונוסופרסיביים שונים העשויים להתאים לחולי TED - הכוללת שתי קבוצות טיפולים: תרופות אימונוסופרסיביות לא ספציפיות כמו: סטרואידים, ציקלוספורין, מטוטרקסט אימוראן או מיקופנולאט, הגורמות לדיכוי חיסוני רב-ערוצי, וטיפולים ביולוגיים היכולים לדכא באופן סגולי מרכיב אחד המשתתף בתהליך האימוני ב-TED.
- ברצוננו להדגיש שוב, כי כל המוצג להלן הינו פרי גיבוש עבודת הצוות המקצועי שכתב את המסמך ועל סמך ספרות רפואית רלוונטית, ויחד עם זאת, אנו רואים חשיבות עליונה בשמירת שיקול הדעת המקצועי של כל רופא ורופא מול המקרה הקליני הספציפי שלפניו, ואין בהמלצות אלה לחייב את הרופא בנקיטת טיפול זה או אחר.

## 3. טיפולים

### 3.1 הטיפול בסטרואידים ב-TED

מתן סטרואידים תוך ורידי הוא הטיפול קו ראשון המקובל ב-TED בינוני-קשה-פעיל. מחקר מבוקר רנדומלי הראה, כי התגובה לטיפול היא ב-83% מהמטופלים לעומת 11% בקבוצה שטופלה בפלצבו. טיפול פומי בסטרואידים נמצא יעיל, אך פחות מטיפול תוך ורידי, אשר גם נסבל בצורה טובה יותר מבחינת תופעות הלוואי. הפרוטוקול המקובל לטיפול ב-TED על פי ה-EUGOGO הוא טיפול מחזורי שבועי במתילפרדניזולון במשך 12 שבועות ובסה"כ 4.5 גרם (כאשר מקובל לתת אחת לשבוע 500 מ"ג ב-6 שבועות הראשונים, ואח"כ 250 מ"ג פעם בשבוע ל-6 שבועות נוספים). ישנם פרוטוקולים נוספים לטיפול אותם ניתן להתאים לחולה, כולל במקרים הקשים, ניתן להציע טיפול המגיע ל-7.5 גרם מתילפרדניזולון בסה"כ. על פי ה-EUGOGO לא מומלץ, לתת מעל 8 גרם מתילפרדניזולון במחזור טיפולי, בגלל סיכון יתר לתופעות לוואי כולל: טוקסיות לכבד וסיבוכים קרדיווסקולאריים. המתן התוך ורידי מומלץ, שיהא באופן איטי על פני שעה עד שעתיים.

לפני תחילת הטיפול מומלץ, לבדוק תפקודי כבד, סירולוגיה לזיהומים ויראליים של הכבד, גורמי סיכון קרדיווסקולאריים ואיזון רמות סוכר ויתר לחץ דם.

**התוויות נגד לטיפול בסטרואידים במינון זה הן:** זיהום פעיל, הפטיטיס פעילה, הפרעה קשה בתפקודי כבד, תחלואה קרדיווסקולארית פעילה/לא יציבה ותחלואה פסיכיאטרית.

התגובה לטיפול בסטרואידים, בדרך כלל, מהירה אבל ייתכן, שעיקר התגובה תידחה למחצית השנייה של הטיפול ולכן, גם למי שיש תגובה חלקית בלבד בשבועות הראשונים, רצוי להמשיך את הטיפול עד השלמתו ב-12 שבועות. עם זאת, בחלק מהחולים הטיפול הנ"ל נכשל, ובמקרים אלה נדרש טיפול בקו שני. כישלון מוקדם ייתכן כבר בשבועות הראשונים. במקרים אלה, המחלה ממשיכה להחמיר תחת הטיפול בסטרואידים. לכן, מקובל כיום להעריך את התגובה לטיפול בסטרואידים כ-4-8 שבועות לאחר התחלת הטיפול. כשולן שניוני (מאוחר) יתבטא בהישנות מהירה של

פעילות המחלה עם השלמת הקורס הטיפולי ו/או תלות בטיפול בסטרואידים. בנוסף, ישנם מטופלים הלוקים בתופעות לוואי משמעותיות כתוצאה מהשימוש בסטרואידים כולל: נטייה לזיהומים, עלייה ברמות הסוכר ובלחץ הדם, דלקת קיבה, נדודי שינה, שינויים במצב הרוח, תיאבון מוגבר עם עלייה במשקל, דילול העור ואוסטאופורוזיס. תופעות לוואי פחות שכיחות אך חמורות כוללות: אי סדירות בקצב הלב, וכיבי קיבה מדממים. זאת ועוד- היעילות של הסטרואידים בדיכוי התהליך הדלקתי ברורה, אך בשיפור המראה של המטופל כולל תיקון פיזילה\בלט עין\רטרקציה וכו' האפקט של טיפול זה אינו חד-משמעי.

במקרים שבהם אין אפשרות לקבל טיפול תוך ורידי, ניתן להתחיל טיפול פומי ב-100 מ"ג פרדניזון ביום או 1 מ"ג לק"ג. ולהוריד בכל שבוע 5-10 מ"ג, לאורך 4-6 חודשים עד הפסקת טיפול.

זריקות רטרובולבריות מקומיות של סטרואידים (triamcinolone acetonide) פחות אפקטיביות מטיפול סיסטמי, ויש פוטנציאל לתופעות לוואי לזריקה כולל דימום רטרובולברי, עליית לחץ תוך עיני ועוד.

## סיכום

הטיפול הסיסטמי בסטרואידים הינו הקו הראשון לטיפול ב- TED בינוני-קשה. הפרוטוקול על פי ה- EUGOGO, הינו בטיפול תוך ורידי לאורך 12 שבועות, פרוטוקולים חלופיים פומיים הם בעדיפות שנייה. מומלץ, להעריך תגובה ראשונית לטיפול זה 4-6 שבועות מתחילת הטיפול, אך תיתכן תגובה טובה לטיפול גם במחצית השנייה ועד 12 שבועות מתחילתו. חשוב לציין, כי יש טיפולים חדשים שהוכחו יעילים ומאושרים כקו שני, אך לא נבדקו "ראש בראש" עם סטרואידים וייתכן, ובעתיד נוכל לשקול גם אותם כקו ראשון.

## מקורות

1. Zang S, Kahaly GJ. Steroids and the immune response in Graves' orbitopathy Immune Endoc Metab Agents Med Chem. 2011 11(2):90 - 8.
2. Langericht J, Kramer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:2042018820958335.
3. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):320-32.
4. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):229-37.
5. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, singleblind, randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3562-7.
6. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(9):5234-40.
7. Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, Kramer I, Kahaly GJ. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy. J Endocrinol Invest. 2015;38(2):177-82.
8. Hoppe E, Lee ACH, Hoppe D, Kahaly GJ. Predictive Factors for Changes in Quality of Life after Steroid Treatment for Active Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy: A Prospective Trial. Eur Thyroid J. 2021;9(6):313-20.

9. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, Sassi L, Veronesi G, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4454-63.
10. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(11):876-80.
11. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L, European Group of Graves O. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):247-53.
12. Curro N, Covelli D, Vannucchi G, Campi I, Pirola G, Simonetta S, Dazzi D, Guastella C, Pignataro L, Beck-Peccoz P, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid.* 2014;24(5):897-905.
13. Miskiewicz P, Jankowska A, Brodzinska K, Milczarek-Banach J, Ambroziak U. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1978590.
14. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M, Salvi M, Daumerie C, Bournaud C, Stahl M, et al. Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest.* 2017;40(5):547-53.
15. Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Foley C, Massry G, Douglas RS. Trends in Treatment of Active, Moderate-to-Severe Thyroid Eye Disease in the United States. *J Endocr Soc.* 2020;4(12):bvaa140.
16. Nedeljkovic Beleslin B, Ciric J, Stojkovic M, Savic S, Lalic T, Stojanovic M, Miletic M, Knezevic M, Stankovic B, Zarkovic M. Comparison of efficacy and safety of parenteral versus parenteral and oral glucocorticoid therapy in Graves' orbitopathy. *Int J Clin Pract.* 2020;74(11):e13608.
17. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, Laddaga M, Campobasso G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;27(1):33-42.
18. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, Bonelli L, Niepomnyszcz H. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1380-6.
19. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY, Yoon JS. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(1):261-70.
20. Gupta OP, Boynton JR, Sabini P, Markowitch W, Jr., Quatela VC. Proptosis after retrobulbar corticosteroid injections. *Ophthalmology.* 2003;110(2):443-7.
21. Huebert I, Heinicke N, Kook D, Boost KA, Miller CV, Mayer WJ, Haritoglou C, Kampik A, Gandorfer A, Hintschich C, et al. Dual platelet inhibition in cases of severe retrobulbar hemorrhage following retrobulbar and peribulbar anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(10):2092-101.



## 3.2. רדיותרפיה

טיפול נוסף אשר ניתן לעשות בו שימוש במקרים סגוליים של TED בינוני עד חמור להפחתת הדלקת הארובתית, הוא הרדיותרפיה- קרינה מכוונת אל ארובת העין. רדיותרפיה פועלת במנגנון של הרס כדוריות הדם הלבנות שחודרות לרקמה סביב גלגלי העין. הקרינה הוכחה אפקטיבית בעיקר, בהפחתה של כפל ראייה ומגבלה בתנועות עיניים. מנגד, בשני מחקרים מבוקרים רנדומליים הועלה ספק ביעילות טיפול זה לכן, במרכזים רפואיים רבים הטיפול הזה פחות מקובל.

משלב טיפולי, בו ניתן טיפול בסטרואידים ורדיותרפיה נמצא, במחקר מבוקר רנדומלי, ככזה המעלה את האפקטיביות של הטיפול בסטרואידים (בטיפול פומי). במחקרים רטרוספקטיביים שבדקו טיפול משולב של קרינה וסטרואידים במתן תוך ורידי, דווח על תגובה טובה יותר לטיפול משולב בעיקר, בשיפור המוטיליות של העין והפחתה בחומרת המחלה.

הטיפול ניתן בד"כ במינון של GRAY 20 המחולק ל-10 מנות במהלך שבועיים. טיפול זה בטוח, אם כי עלולה להופיע החמרה של TED בתחילת הטיפול, אשר ניתן לשלוט בה על ידי טיפול סטרואידלי. התוויות נגד לרדיותרפיה הן רטינופטיה סוכרתית או היפרטנסיבית וגיל פחות מ-35 שנה.

## מקורות

1. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2000;355(9214):1505-9.
2. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):15-20.
3. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(9):1523-34.
4. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, Yarrow S, Garrott H, Herbert HM, Dick AD, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, doubleblind, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):299-309.
5. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342(8877):949-54.
6. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest*. 1991;14(10):853-60.
7. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(6):1139-44.
8. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):991-8.
9. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Fuhrer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and

- Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2017;49(10):739-47.
10. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3857-65.
  11. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):102-8.
  12. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus M, Donaldson SS. Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):766-74.
  13. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3561-6.
  14. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology.* 2004;111(8):1557-62.
  15. Godfrey KJ, Kazim M. Radiotherapy for Active Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(4S Suppl 1):S98-S104.
  16. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Krummenauer F, Hommel G. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2327-8 (Letter).

### 3.3 טיפול אימונוסופרסיבי

#### 3.3.1 Methotrexate (MTX)

טיפול אימונוסופרסיבי זה, פועל באמצעות עיכוב האנזים dihydrofolate reductase, ולכן, עיכוב ביצירת DNA, RNA וחלבון. לתכשיר זה אפקטים ציטוטוקסיים ואנטי-פרוליפריטיביים המתקבלים בטיפול במינונים גבוהים של התרופה, בעוד אפקטים אנטי-דלקתיים ואימונומודולטוריים מתקבלים במינון נמוך של 15-20 מ"ג לשבוע במחלות אוטואימוניות רבות.

יעילות MTX למחלת TED נבדקה מחקרית כקו שני אחרי טיפול בסטרואידים במספר סדרות קטנות, כל העבודות שפורסמו הינן רטרוספקטיביות ובהן, נכללו חולים שלא הגיבו לטיפול בסטרואידים באופן מספק, חולים שסבלו מתופעות לוואי של סטרואידים שחייבו הפסקה של הטיפול, או חולים שחוו חזרה של המחלה אחרי הפחתת מינון הפסקת סטרואידים - כ-steroid sparing. למרבית המטופלים בעבודות אלה הייתה מחלה פעילה בהגדרתה המקובלת עם CAS מעל 3.

לפני תחילת הטיפול, יש לבצע בדיקות לתפקודי כבד, ספירת דם, תפקודי כליות וריאות, בנוסף, לסירולוגיה לנגיפי כבד. תופעות לוואי אינן שכיחות במינונים הנמוכים (עד 15 מ"ג לשבוע) וכוללות: תופעות לוואי גסטרו-אינטיסטינליות, אפטות בפה, רעילות כבדית, דיכוי מח עצם, זיהומים אופורטוניסטים ועוד.

בעבודות שונות דווח על טיפול בתכשיר זה למשך כשנה, חשוב לציין, כי התגובה לטיפול זה איטית, ולרוב, יש להמתין כשלושה חודשים בטרם הערכת התגובה. התגובה לטיפול נמדדה על סמך CAS, Ocular motility, מדידת האקסופטלמוס, חדות ראייה, וה-eyelid aperture.

וביתר פירוט:

בדיווח רטרוספקטיבי על סדרה של 36 חולים עם TED פעיל, שקיבלו MTX פעם או פעמיים בשבוע במינון 7.5-10 מ"ג הראה שיפור בכ- 94% מהחולים תוך שנה ב-CAS, שיפור ב-ocular motility בכ- 67% מהחולים, אך ללא שינוי מבחינת האקסופטלמוס חדות הראייה וה- eyelid retraction.

בדיווח רטרוספקטיבי נוסף, נעשה שימוש ב-MTX כ- steroid sparing בסדרה של 14 חולים עם TED פעיל. בהם נצפתה יעילות התכשיר (הפסקת טיפול בסטרואידים) ב-9 מתוך 14 החולים (64%), שיפור באקסופטלמוס ב- 30% מהחולים, ושיפור בחדות ראייה ב- 64% מהחולים. משך הטיפול היה 7.5 חודשים במתן פומי או בזריקה IM אחת לשבוע. בסדרה זו 3 חולים הפסיקו MTX עקב אי סבילות לתכשיר: אחד עקב עלייה באנזימי כבד, זיהום בסטפילוקוק אורוס, ואחד עקב חולשת שרירים.

בסקירה ממרכז רפואי שלישוני, דווח רטרוספקטיבית על יעילות טיפול ב-MTX ב- 19 חולים עם TED קשה ופעיל שלא הגיבו או הגיבו חלקית לסטרואידים. בסדרה זו נצפה שיפור ב- 91% מהחולים עם ירידה ב-CAS לפחות מ- 3. התגובה לטיפול הופיעה בממוצע לאחר 6 חודשים, כאשר ב- 6 חולים (29%) השיפור היה מהיר יחסית תוך 3 חודשים. בסדרה זו, חולה אחד הפסיק את הטיפול בגלל עלייה באנזימי כבד (5% מסך המשתתפים במחקר). עם הפסקת הטיפול נצפתה הישנות מחלת העיניים בחולה אחד שחלפה עם חידוש הטיפול.

במחקר רטרוספקטיבי נוסף על 72 חולים נבדקה היעילות של MTX בתוספת לסטרואידים בהשוואה לטיפול בסטרואידים בלבד (IV pulse methylprednisolone). בעבודה זו נמצא, כי תוספת טיפול ב-MTX הביאו לזירוז התגובה מבחינת הפחתת פעילות המחלה אחרי 3 חודשים, ושיפור בחדות הראייה בחולים שקיבלו את הטיפול ב-MTX. עם זאת, במעקב ארוך טווח (6, 12 ו- 18 חודשים) לא נצפה הבדל בין שתי קבוצות הטיפול עם או ללא MTX מבחינת פעילות המחלה, ומבחינת חדות הראייה. כמו כן, לא נצפה הבדל בין שתי הקבוצות מבחינת ה-secondary outcomes של TED, דוגמת הופעת restrictive myopathy, Proptosis, and exposure keratopathy.

**לסיכום**

הטיפול ב-MTX נבדק במספר סדרות ובמחקר השוואתי אחד - כל העבודות רטרוספקטיביות, ובהן נכללו בסך הכל 141 מטופלים. בעבודות אלה ניתן ללמוד כי למטוטרקסט יעילות מסוימת בהפחתת פעילות המחלה העינית בעיקר, כקו שני אחרי טיפול בסטרואידים (STEROID SPARING). טיפול משולב עשוי לזרז את התגובה לטיפול, ולנסיגה במחלה העינית הפעילה, אך טיפול זה, הינו בעדיפות נמוכה יחסית בשל תופעות הלוואי ופרק הזמן הממושך יחסית הדרוש להערכת התגובה. כמו כן, טיפול זה לא מביא לשיפור ב-secondary outcomes של המחלה העינית - כולל פרופטוזיס, מיופתיה רסטרקטיבית, וחדות הראייה. לבסוף, יעילות טיפול זה לא הוכחה לאורך זמן.

**מקורות**

1. Mehotrexate for the treatment of thyroid eye disease. Journal of ophthalmology Volume 2014 5 pages.
2. Methotrexate as a corticosteroid-Sparing Agent for thyroid eye disease. J Clin Exp Ophthalmol. 2015 apr. 6(2).
3. Role of methotrexate in thyroid related orbitopathy. CAN J Ophthalmol VOI 53 NO. 1 February 2018 Role of methotrexate in thyroid-related orbitopathy.
4. Rubinov A, Zommer H, Aghazadeh H, Weis E. Rubinov A, et al. Can J Ophthalmol. 2018 Feb;53(1):34-38. doi:
5. Methotrexate as an adjuvant in severe thyroid eye disease: Does it really work as a steroid sparing agent? Ophthalmic plast reconstr surg, Vol. 35, No. 4, 2019.

### 3.3.2 Cyclosporine (CysA)

התרופה cyclosporine, היא אחת מהתרופות האימונוסופרסיביות הראשונות בהן נעשה שימוש לטיפול ב-TED. ציקלוספורין היא ממשפחת התרופות המעכבות קלציניורין ובכך, פוגעות בשפעול גנים המובילים לאקטיבציה של תאי מערכת החיסון ובפרט, לימפוציטים מסוג - T. התגובה הצפויה לתכשיר זה היא תוך מספר שבועות (4-8 שבועות). תופעות לוואי, בפרט במינונים גבוהים, עלולות להיות בעלות רעילות משמעותית כולל: עלייה בלחץ הדם ונזק כלייתי, בהתאם נדרש ניטור של רמות התרופה.

#### מחקרים רנדומליים מבוקרים עם התרופה

שני מחקרים קליניים מבוקרים קטנים בדקו את היעילות של התרופה שניהם פורסמו בשנות השמונים של המאה שעברה.

במחקר רנדומלי מבוקר קטן (N=40) שפורסם בשנת 1986, נבדק השילוב של טיפול בפרדניזון במינון גבוה (100 מ"ג ליום!) וציקלוספורין במינון גבוה של 5-7.5 מ"ג-ק"ג ליום, בהשוואה לטיפול בפרדניזון בלבד במשך 10 שבועות. הטיפול המשולב הוביל לירידה גדולה יותר ב-CAS. כמו כן, נצפתה ירידה משמעותית יותר בפרופטוזיס (3 מ"מ מול 1 מ"מ) בקבוצה שקיבלה את השילוב. במעקב של 12 חודשים 40% בקבוצת הפרדניזון חוו התלקחות של המחלה לעומת 5% בלבד בקבוצת השילוב. במהלך המחקר, נמצאה טוקסיות כלייתית תלוית מינון, הפרעה בתפקודי כבד ויתר לחץ דם שהיו הפיכים בהפסקת הטיפול, ופנאומוניה שדרשה הפסקת הטיפול<sup>1</sup>.

במחקר רנדומלי מבוקר נוסף שפורסם ב-1989, נכללו 36 אנשים עם TED (אאותירואידים בכניסה למחקר), ובו השוותה היעילות של טיפול בציקלוספורין (במינון גבוה של 7.5 מ"ג-ק"ג ליום) לטיפול בפרדניזון (60 מ"ג - אשר הופחת במהלך המחקר ל - 20 מ"ג ליום). במחקר זה, נבחנו שני שלבים, בפאזה הראשונה של המחקר במשך 12 שבועות, התגובה בזרוע שטופלה בפרדניזון הייתה טובה יותר 61% מקבוצת הפרדניזון ו-22% מקבוצת הציקלוספורין חוו תגובה לטיפול אשר התבטאה בשיפור בפרופטוזיס, חדות ראייה וב-CAS. בפאזה השנייה של המחקר (לאחר 12 שבועות) אותם מטופלים שלא הגיבו לאחד משני הטיפולים קיבלו טיפול בשילוב של ציקלוספורין ופרדניזון במינון נמוך. מבין אלו שקיבלו בתחילה פרדניזון ולא הגיבו, 56% חוו שיפור עם השילוב, מבין אלו שקיבלו ציקלוספורין והוסף להם פרדניזון 62% חוו שיפור. 2. במסקנות של עבודה זו הטיפול בסטרואידים היה יעיל יותר מהטיפול בציקלוספורין כתרופה יחידה, אך למשלב בין השניים נמצא יתרון, בפרט בחולים שלא הגיבו באופן מספק לטיפול בסטרואידים בלבד.

**בטיחות ותופעות לוואי:** תופעות לוואי לציקלוספורין אינן נדירות, והן מופיעות ביחס ישר לגיל המטופלים (שכיחות גבוהה מעל גיל 65), ולמינון הטיפול כמו גם, לגורמי סיכון נוספים דוגמת אי ספיקת כליות, יתר לחץ דם ראשוני ועוד.

- נפרוטוקסיות עם עלייה חדה בקראטינין. בדרך כלל, עלייה זו הפיכה עם הורדת המינונים. תוארו מקרים של כשל כלייתי פרוגרסיבי לא הפיך. טוקסיות כלייתית נוספת של התרופה: Tubular dysfunction thrombotic microangiopathy
- יתר לחץ דם שמתפתח בדרך כלל בשבועות הראשונים של הטיפול
- ניורוטוקסיות שמתבטאת ברעד, כאבי ראש, פרכוסים והפרעות ראייה. תופעות אלו נדירות עם המתן הפומי במינונים נמוכים
- הפרעות מטבוליות: דיסגליקמיה, היפראוריזמיה, היפרקלמיה, היפומגניזמיה
- זיהומים

## לסיכום

- מחקרים ראשוניים שפורסמו לפני יותר מ- 20 שנה מצביעים על פוטנציאל יעילות של ציקלוספורין כתוספת לטיפול באנשים עם TED בעיקר, לאחר כשלון ראשוני של טיפול בסטרואידים. יש לציין, כי בהנחיות האירופאית לטיפול ב- TED משנת 2016 הטיפול המשולב בסטרואידים וציקלוספורין לאחר מתן סטרואידים IV הוגדר כקו טיפולי שני אפשרי, וייתכן, כי יש למשלב טיפולי זה יעילות במניעת התלקחות המחלה.
- כיוון, שמדובר במחקרים עתיקים בזמן בו ה- standard of care היה שונה, קשה מאוד להשליך על משמעויות לטיפול כיום.
- פרופיל תופעות הלוואי של התרופה מעמיד בשאלה את השימוש בה במחלה אשר בה קיימות אופציות טיפוליות נוספות.
- נדרשים מחקרים נוספים ע"ג הטיפולים המקובלים כיום (לדוגמה תוספת לטיפול בסטרואידים IV) על מנת להעריך את התועלת מול הנזק הכרוך בשימוש בתרופה זו.

## מקורות

1. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest.* 1986;16(5):415-422.
2. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1353-1359.
3. Luigi Bartalena, Lelio Baldeschi, Kostas Boboridis, Anja Eckstein, George J. Kahaly, Claudio Marcocci, Petros Perros, Mario Salvi, Wilmar M. Wiersinga, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar; 5(1): 9–26.

### 3.3.3 MYCONPHENOLATE MOFETIL (MMF, Cellcept)

סלספט (MMF) היא תרופה אימונומודולטורית המעכבת שגשוג של לימפוציטים. התרופה ניתנת באופן פומי והופכת ל- myophenolate acid באמצעות האנזים הכבדי - אסטראז. Mycophenolate acid מעכבת את האנזים inosine monophosphate dehydrogenase ובכך, מעכבת את מסלול ה- דה נובו לייצור guanosine monophosphate, ומובילה לדלדול במאגר ה- guanosine triphosphate. דבר זה מוביל לירידה בפרוליפרציה של הלימפוציטים. בנוסף לכך, מתוך מחקרים in vivo מסיקים ש- MMF היא תרופה בעלת פעילות אנטיפיברוטית, המעכבת גם פרוליפרציה של פיברובלסטים.

המינונים המקובלים לטיפול בתכשיר זה הם 500-3000 מ"ג ליממה במחלות אוטואימוניות שונות. טיפול זה משרה דיכוי חיסוני משמעותי ויש לו תופעות לוואי נוספות רובן, תלויות במינון הטיפולי, השכיחות ביניהן שלשולים העלולים להגביל את הסבילות לטיפול.

### מספר מחקרים בחנו את יעילות הטיפול ב-TED בתכשיר זה:

"המחקר הסיני" של Ye X וחבריו, בדק 174 מטופלים ממרכז רפואי אחד עם מחלת TED אקטיבית בדרגה בינונית עד חמורה בצורה פרופספקטיבית רנדומלית מבוקרת, במשך 24 שבועות. המטופלים חולקו בצורה לטיפול ב- MMF במינון של 1000 מ"ג ליום או טיפול סטנדרטי בגלוקו קורטיקואידים (GC). הקבוצה שטופלה ב- MMF הראתה שיפור רב יותר ב- CAS (Clinical Activity Score), לעומת קבוצת ה-GC (92.5% לעומת 70.5%,  $P < 0.05$ ), בנוסף, נצפו תוצאות טובות יותר מבחינת הדיפלופיה והפרופטוזיס במהלך 24 שבועות (90.4% לעומת 68.8%, בהתאמה). אינאקטיבציה של המחלה נצפתה ב- 93.8% בקבוצת ה-MMF, לעומת 69.2% בקבוצת ה-GC. ריאקטיבציה של המחלה לא נצפתה

בקבוצת החולים שטופלו ב-MMF, לעומת הקבוצה שטופלה ב-GC, בה 6 מטופלים סבלו מריאקטיבציה של המחלה. תופעות לוואי דווחו ב-5% של מטופלים עם MMF, וברובן היו קלות, וכללו עלייה בשכיחות זיהומים.

במחקר רב מרכזי, רנדומלי מבוקר נוסף בחסות ה-EUGOGO, נטלו חלק 164 מטופלים אאוטוראידיים עם מחלת TED אקטיבית, בינונית עד חמורה. המטופלים חולקו בצורה רנדומלית לטיפול סטנדרטי ב-GC למשך 12 שבועות, או למשלב טיפולי שכלל: GC למשך 12 שבועות יחד עם מיקופנולאט סודיום 720 מ"ג למשך 24 שבועות (אקוויולנטי ל-1000 MMF מ"ג ביום). בקבוצה שטופלה במשלב נצפו תוצאות טובות יותר לאחר 24 שבועות, ולאחר 36 שבועות (71% לעומת 53% ו-67% לעומת 43% בהתאמה). התוצאות היו טובות יותר מבחינת ה-CAS, נפיחות עפעפיים או קרונקל, כאבים אורביטליים, כימוזיס, תנועות עיניים, חדות ראייה וגם שאלון איכות חיים. תופעות לוואי היו שכיחות יותר בקבוצת המשלב, ובפרט, תופעות לוואי גסטרואינטסטינליות, רובן היו קלות. לא תוארו יותר מקרים של ציטופניה, זיהום קשה או טוקסיות של הכבד בקבוצת המשלב לעומת קבוצת ה-GC.

השוואה ישירה בין שני המחקרים הנ"ל לא אפשרית, אבל מספר פרמטרים באוכלוסיית המחקר אשר נבדלו בין המחקרים, עשויה להסביר את התגובה הנמוכה יחסית במחקר ה-EUGOGO, בו נכללו מטופלים מבוגרים יותר, יותר מעשנים, זמן מחקר ארוך יותר, ויותר מטופלים עם TSH-AB-REC חיוביים.

במחקר אנגלי רטרוספקטיבי שפורסם לאחרונה בשנת 2021 נבדקו הבטיחות והיעילות של MMF "בעולם האמיתי" לאורך תקופת מעקב ארוכה יותר מהמחקרים הקודמים. במחקר זה, נכללו 20 חולים עם TED אקטיבי בדרגה בינונית עד חמורה, עליהם בוצע מעקב למשך 24, 52 ו-78 שבועות. במחקר זה, לא הוחרגו מטופלים עם DON (Dysthyroid Optic nerve Neuropathy), מטופלים לאחר ניתוח דקומפרסיה, או שימוש בטיפולים אימונוסופרסיביים אחרים (מטופלים אלה הוחרגו במחקרים הקודמים). היעילות הקלינית הוגדרה כהיעדר הישנות המחלה (ללא צורך בהחזרת טיפול בסטרואידים או בהעלאת מינון MMF מעל 1 גרם, CAS שלא מתחת ל-2 וחדות ראייה יציבה). הטיפול במחקר זה היה לאורך 52 שבועות, כאשר המינון ההתחלתי של MMF היה 500 מ"ג ביום שהועלה עד ל-2000 מ"ג ליום, לאחר מכן ניתן מינון אחזקה יציב מעל 1.5 גרם, ולקראת סיום הטיפול המינון הופחת באופן הדרגתי ל-1000 מ"ג, 750 מ"ג ואז 500 מ"ג. היעילות המקסימלית של הטיפול נצפתה בין 24-78 שבועות (למטופלים ללא DON הייתה יעילות הטיפול 100% ב-24 שבועות, 87.5% ב-52 שבועות ו-83.3% ב-78 שבועות. במטופלים עם DON השיפור היה 90% ב-24 שבועות, 100% ב-52 שבועות ו-100% ב-78 שבועות).

תופעות הלוואי השכיחות ביותר היו גסטרואינטסטינליות, כאבי גרון, הפרעות המטולוגיות וזיהומים. רק שני מטופלים מתוך הסדרה הפסיקו טיפול על רקע תופעות לוואי (דלקת ריאות והפרעות GI).

## לסיכום

מכלל העבודות, נמצאה יעילות טובה של הטיפול במיקופנולט ל-TED עם בטיחות טובה ופרופיל תופעות לוואי מתון. ניתן לשקול, טיפול בתכשיר זה במינון נמוך יחד עם סטרואידים ב"אינדוקציה" של הטיפול כלומר, קו ראשון ו/או במינון גבוה יותר כתרופת קו שני בטיפול ב-TED פעיל בינוני עד קשה לאורך תקופת זמן ארוכה של עד 72 שבועות.

## מקורות

1. Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of Mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;86(2):247–255.
2. Kahaly G, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomized, observer-masked, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):287–298.
3. Nicole Quah Qin Xian, Ahmed Alnahrawy, Rashmi Akshikar, Vickie Lee. Real-World Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Active Moderate-to-Sight-Threatening Thyroid Eye Disease. Clin Ophthalmol. 2021; 15: 1921–1932. Published online 2021 May 10

### 3.4. טיפולים (ביולוגיים) אימונוסופרסיביים סגוליים

#### Rituximab 3.4.1

התרופה Rituximab (Mabthera) היא נוגדן כימרי הומאני-עכברי, הפועל כנגד האנטיגן CD20 הנמצא על תאים לימפוציטים מסוג B. ההיגיון בשימוש בתרופה זו בחולים עם Thyroid Eye Disease (TED) מסתמך על הפתוגנזה של מחלה זו, בה יש עדות להפעלה לא תקינה של מספר ערוצי מערכת החיסון ובפרט, המערכת ההומורלית, וייצור נוגדנים כנגד הרצפטור ל-TSH (TSHR), הללו, ככל הנראה, מעורבים בפתוגנזה של המחלה. על כן, הפחתת תאי B ו/או הפחתת כייל הנוגדנים יכולה להביא להפוגה של TED. מנגנון משוער נוסף, המיוחס לתכשיר זה הוא הפחתתה של תאי B רגולטוריים לא תקינים, שנמצא שהם מוגברים/אופייניים למחלה זו.

הטיפול בתכשיר זה ניתן, לרוב, כקורס טיפולי אחת למספר חודשים (למשל כל 6 חודשים). הקורס כולל טיפול אחת לשבוע על פי שטח גוף למשך ארבעה שבועות, או 2 טיפולים הניתנים בפער של 14 יום.

לטיפול זה, תופעות לוואי הכוללות דיכוי חיסוני הומורלי, תגובות אלרגיות בעת מתן החיסון, שפעול של זיהום נגיפי - הפטיטיס B ועוד. לפיכך, בדומה לטיפולים אימונוסופרסיביים אחרים מקובל להעריך תחלואה נלווית ותפקוד חיסוני בטרם מתן הטיפול.

#### הטיפול בריטוקסימאב ל-TED - נבחן במספר מחקרים

- מחקר פתוח השוואתי של טיפול במתיל פרדניזולון IVMP (500 mg שבועי למשך 16 שבועות) מול ריטוקסימאב (1000 mg iv פעמיים במרווח של שבועיים). קבוצת הריטוקסימאב כללה 9 מטופלים עם TED פעילה בדרגה קלה עד בינונית-חמורה. בתוצאות דווח על ירידה ב-CAS מ-4.7 ל-1.8 תוך 30 שבועות בקבוצת הריטוקסימאב, תוצאה מובהקת לעומת הקבוצה שטופלה רק ב-IVMP. נצפה גם שיפור משמעותי בפרופטוזיס ורטקציית העפעפיים – בדומה לשיפור שנצפה בקבוצת ה-IVMP. לא נצפתה השפעה על תפקודי בלוטת התריס או רמות הנוגדנים כנגד בלוטת התריס.
- סדרה רטרוספקטיבית מ-2010 כללה 6 מטופלים עם TED חמורה פעילה, שאינה מגיבה ל-IVMP. החוקרים הראו שיפור של ה-CAS מ-5.5 ל-1.3 חודשיים לאחר הטיפול ללא פעילות של המחלה לאורך כל תקופת המעקב של 6.2 חודשים. בסדרה זו, בכל החולים עם Dysthyroid Optic Neuropathy (DON) נצפה שיפור בראייה.
- סדרת מקרים מ-2013 כללה 9 מטופלים עם TED פעילה בינונית-חמורה עיקשת או DON עמידים לטיפול ב-IVMP. פרוטוקול הטיפול כלל שתי מנות ריטוקסימאב של 1 גרם (3 מטופלים) או 0.5 גרם (6 מטופלים) בהפרש של שבועיים עם עירוי מקדים של 500 מ"ג IVMP. לאחר הערכה בבדיקת דם ל-B-cell depletion אחד המטופלים קיבל עירוי של 1 גרם נוסף. בכל המטופלים נצפתה ירידה ברמות Thyrotropin receptor inhibitory Ig (TBII) ושיפור ב-CAS של 2 נקודות על פני 3 חודשים. לא נמצאה קורלציה בין מידת השיפור ב-CAS למינון הריטוקסימאב.
- עבודה נוספת פורסמה לאחרונה (2020) רטרוספקטיבית, אשר בחנה תוצאות ב-14 מטופלים, מצאה שיפור מובהק תוך 24 שבועות עם אינאקטיבציה של המחלה ב-50% מהמטופלים - אמנם התוצאות מתונות, אך מדובר באוכלוסיית חולים עם מחלה "לא צעירה". מתחילת הטיפול ללא עדות לתופעות לוואי משמעותיות.
- בכל הדיווחים הנ"ל לא נצפו תופעות לוואי חמורות.

#### מחקרים מבוקרים כפולי-סמיות אשר בחנו את הטיפול בריטוקסימאב ל-TED

- שני מחקרים מבוקרים כפולי סמיות קטנים בדקו את היעילות של ריטוקסימאב לטיפול ב-TED, והגיעו לתוצאות שונות. עם זאת, במטא-אנליזות של עבודות אלה נמצאה יעילות משמעותית לטיפול זה ל-TED:
- מחקר מאוניברסיטת מילאנו, שכלל 15 חולים עם TED פעילה בדרגה בינונית-חמורה, שקיבלו ריטוקסימאב במינון 1 גרם פעמיים, או 500 מ"ג במנה בודדת, והשוו לקבוצת ביקורת שכללה 16 חולים שקיבלו IVMP 7.5 גרם.<sup>5</sup> המדד העיקרי שנבדק, היה ירידה ב-CAS ב-2 נקודות או יותר, או ירידה של CAS מתחת ל-3 לאחר הטיפול (24 שבועות). כמו כן, נבדקו פרופטוזיס, PFH, דיפלופיה, תנועות העיניים ומדדי איכות חיים (QOL). התוצאות הראו ירידה ב-CAS בשתי הקבוצות, אבל יותר בקבוצת הריטוקסימאב לאחר 16, 20

24- שבועות באופן מובהק, וללא קשר למינון בו השתמשו. למעשה, ב- 24 שבועות, חל שיפור ב- 100% מקבוצת הריטוקסימב, לעומת רק 69% שיפור בקבוצת הסטרואידים ( $p < 0.001$ ). במעקב עד 52 שבועות לא נצפתה רה-אקטיבציה בקבוצת הריטוקסימב, אך כן נצפתה ראקטיבציה ב-5/16 (31%) מהמטופלים בקבוצת ה-IVMP בלבד. תנועתיות גלגל העין הייתה טובה יותר בקבוצת הריטוקסימב מאשר ה-IVMP באופן מובהק, וקבוצת הריטוקסימב נדרשה לפחות ניתוחים (5/15) מאשר קבוצת ה-IVMP ( $p = 0.049$ ) (12/16).  
**מסקנת החוקרים הייתה שטיפול בריטוקסימב מייצר disease modifying effect.**

- לציין, שהמחקר תוכנן ל- 60 מטופלים אך הופסק מוקדם מהמתוכנן עקב ניתוח ביניים שהראה יתרון מובהק לריטוקסימב על פני IVMP.
- מינון הריטוקסימב היה 1000 מ"ג \* 2 ב-12 החולים הראשונים, אך בהמשך, שונה למנה חד-פעמית של 500 מ"ג לאור ממצאים של complete peripheral B-cell depletion כבר לאחר 100 מ"ג של ריטוקסימב.
- המטופלים היו בני 18-75, עם TED פעילה, במצב אאוטירואידי לפחות 6-8 שבועות, עם CAS לפחות 4/10 או 3/7, בדרגה בינונית-חמורה לפי NOSPECS. נכללו חולים שטופלו בעבר בסטרואידים, בתנאי, שהיו ללא טיפול מזה 3 חודשים לפחות.
- מחקר מ- Mayo clinic במינסוטה, ארה"ב, שכלל 25 חולים עם TED פעילה בדרגה בינונית-חמורה, מתוכם 21 הגיעו לנקודת הביקורת הראשית ב- 24 שבועות. 6 נבדקה התועלת של ריטוקסימב 1 גרם פעמיים מול פלסבו. המדד העיקרי גם כאן, היה ירידה ב- CAS ב-2 נקודות או יותר לאחר 24 שבועות. במחקר זה, לא נמצא הבדל ב- 24 שבועות בשיעור החולים שהשתפרו: 25% בקבוצת הפלסבו מול 31% בקבוצת המחקר, ( $p = 0.75$ ). מידת הירידה ב- 24 שבועות הייתה דומה גם היא: 1.5 נקודות בפלסבו מול 1.2 בריטוקסימב. התוצאות היו דומות גם ב- 52 שבועות. באופן דומה, לא נמצא הבדל בשינוי בפרופטוזיס, PFH מידת הדיפלופיה, לגופתלמוס, נפח השומן הארובתי והשרירים בהדמייה ו- QOL. החוקרים דיווחו על תופעות לוואי שכיחות יותר בקבוצת הריטוקסימב (8/13) לעומת קבוצת הפלסבו (3/12), ו-5/6 מתוך תופעות הלוואי הבינוניות-חמורות אירעו בקבוצת הריטוקסימב. במחקר זה, המטופלים היו בני 18-80, עם TED פעילה במצב אאוטירואידי לפחות 6 שבועות, עם עדות להתקדמות המחלה בחודשיים טרם הגיוס למחקר, או חוסר שיפור בסימפטומים מזה 6 חודשים טרם הגיוס. נכללו חולים שטופלו בעבר בסטרואידים בתנאי, שהטיפול הופסק לפחות 4 שבועות לפני גיוס למחקר. לא נכללו חולים עם DON, חולים עם התוויית נגד למתן ריטוקסימב (צילום חזה לא תקין, HIV, HBV, HCV, נויטרופניה, היריון), הקרנות קודמות או דקומפרסיה לארובת העין. משך המחלה הממוצע היה כשנה בקרב המטופלים בשתי הקבוצות.
- לאור המתואר לעיל והיעדר מתאם בין שתי העבודות הקטנות כפולות הסמיות בוצעו בשנים האחרונות 2 מטא-אנליזות של הנתונים, אשר בסיכומן עדות מובהקת ליעילות הטיפול בריטוקסימב **בחולים עם מחלה עמידה/ממושכת.**
- המטה-אנליזה הראשונה פורסמה בשנת 2018 וכללה 113 חולים בזרוע המחקר (GC עם ריטוקסימב) אל מול 108 חולים בזרוע הביקורת (רק GC). המדדים שהוערכו הם CAS, חדות ראייה, פרופטוזיס, דיפלופיה, נפח העין, איכות חיים ותופעות לוואי. באנליזה זו נמצאה שיפור משמעותי ב- CAS בקבוצת הריטוקסימב מול הביקורת (0.25-0.89 confidence interval 0.57, 95%) וירידה בפרופטוזיס ללא תופעות לוואי חריגות בקבוצת ההתערבות. מסקנת אנליזה זו היא שהטיפול בריטוקסימב יעיל ובטוח לחולי TED.
- במטה-אנליזה שנייה אשר פורסמה בשנת 2021 נכללו 152 חולים מ-12 מחקרים, ובהם תוצאות הטיפול הוערכו עד 12 ומעל ל-12 חודשים בהשוואה למצב הבסיס. נמצא בדומה לעיל, כי CAS השתפר באופן משמעותי לאחר הטיפול ולאורך המעקב, השיפור בפרופטוזיס לא היה מובהק סטטיסטית, רמת הנוגדנים כנגד TR- פחתה באופן משמעותי בפרופטוזיס בתקופה של 6-12 חודשים לאחר הטיפול.



**בטיחות ו- Adverse events**

מבחינת בטיחות, מרבית הדיווחים והסדרות של השימוש בריטוקסימב לא דיווחו על תופעות לוואי משמעותיות. אך יש לציין, מספר דיווחים על תופעות משמעותיות, שיש להכניסן למערך השיקולים בעת החלטה על מתן הטיפול:

**• DON (Dysthyroid Optic Neuropathy)**

○ דיווח מקרה על מטופל, מעשן פעיל, עם TED פעיל במשך 3 שנים, שלא הגיב למספר רב של קורסים בסטרואידים פומיים למשך 6 חודשים ו- IVMP במינון מצטבר של 18 גרם. לאחר 5 חודשי הפסקה בטיפול והחמרה במצב האופתלמופתיה, הוא טופל ב-2 עירוים של 1 גרם ריטוקסימב בהפרש של שבועיים. מיד לאחר מכן, פיתח DON קומפרסיבי שחייב דקומפרסיה, למרות, שבבדיקות דם נמצא CD20=0. לא ברור, אם מקרה זה מייצג תגובה איטית/חוסר תגובה לטיפול בריטוקסימב, או החמרה בלחץ על עצב הראייה משנית לטיפול עצמו.

○ שני מקרים של TED פעיל בינוני-חמור מתוך מחקר RCT שהוזכר לעיל, פיתחו DON לאחר קבלת הטיפול בריטוקסימב אחד מהם 3 שבועות לאחר הטיפול ואחד מהם 24 שבועות לאחר הטיפול.

**• תגובה חריפה לעירוי ריטוקסימב המתבטאת בבצקת ארובתית וירידה בראייה**

○ במחקר RCT שצוין לעיל, דווח על שני מטופלים עם TED פעיל בדרגה בינונית-חמורה, שמייד לאחר העירוי פיתחו בצקת ארובתית שהתפתחה מהר, מלווה בירידה בראייה. החוקרים משייכים את התופעה הזו ל-cytokine release syndrome, ובהתאם טיפלו במתן 100 מ"ג של iv hydrocortisone עם רזולוציה של הסימפטומים בתוך 3 שעות.

**לסיכום**

- נראה, שאין די הוכחות לתמוך בריטוקסימב כטיפול קו ראשון לחולי TED במקום IVMP.
- עם זאת, הטיפול בריטוקסימב הוכיח יעילות בהפחתת CAS והפחתת כייל הנוגדנים על סמך אחד ממחקרי ה RCT- וכל דיווחי המקרה והסדרות שקדמו לו, ושתי המטה-אנליזות, אשר כללו בסך הכל מעל 260 מטופלים כטיפול קו שני, כאשר אין תגובה מספקת לטיפול ב-IVMP.
- ישנו רושם שהשפעת הטיפול התרופתי אינה מיידית, ועל כן, ייתכן והסיכון לפתח DON גבוה במידה והמחלה פעילה.
- חשוב לציין, את הסיכון לתגובה מיידית לעירוי שיכולה להחמיר בצקת ארובתית, ולפתח מצב מסכן ראייה, ועל כן, דורשת טיפול מקדים בעירוי סטרואידים והשגחה - עם זאת, בחולים המקבלים טיפול זה כקו שני סיכונים אלה פחותים, וכיום, כל עירוי בריטוקסימב מלווה בטיפול הכנה.
- יש לציין, שדרושים מחקרים נוספים כדי לבדוק את יעילות הטיפול בחולים עם מחלה חדשה.

**מקורות**

1. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2006;154(4):511-517.
2. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2006;16(7):709-710.

3. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2007;156(1):33-40.
4. Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):133-139.e132.
5. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422-431.
6. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432-441.
7. Krassas GE, Stafilidou A, Boboridis KG. Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clinical endocrinology*. 2010;72(6):853-855.
8. The effects of Rituximab on Graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients.
9. Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, Ribeiro E, Nicolescu-Catargi B, Korobelnik JF. Eid L, et al. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Sep;30(5):1008-1013
10. Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Wan-Chen Shen et al . PMID: 29601105; *Hormones (Athens)*. 2021 Jun;20(2):279-286.
11. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis Jing Chen PMID: 33783712
12. Recently, a study by Chen et al. has shown that the removal of functionally defective B-cells by RTX can eliminate pro-inflammatory B-cells, which is beneficial for the treatment of TAO patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4067-77

### 3.4.2. TOCILIZUMAB/ACTEMRA

**אקטמרה** Tocilizumab (TCZ) הוא נוגדן מונקלונלי רקומביננטי הומני כנגד הרצפטור ל- interleukin 6 (IL-6R). במחלת TED, הפיברובלסטים של הארובה משופעלים על ידי TSHR ו- IGF-1 Receptors. לאחר מכן, ישנה הפרשה של חומרים מהפיברובלסטים, כאשר אחד מהם IL-6. כתוצאה מההפרשה זו, ישנה משיכה של יותר תאי T לתוך הארובה וייצור של פקטורים שגורמים לבנייה של hydrophilic glycosaminoglycans, המובילים לנפיחות ברקמות הארובה והתמיינות של פיברובלסטים לאדיפוציטים בשלים.

הטיפול באקטמרה, ניתן בעירוי אחת לחודש במינון של 8 מ"ג/ק"ג או במתן תת-עורי ביתי במינון קבוע שבועי. לתכשיר זה, תופעות לוואי הכוללות ירידה בספירות הדם, הפרעה בתפקודי כבד, עלייה בפרופיל שומנים, בנוסף מומלץ, להימנע מטיפול בתכשיר זה בחולים עם דיברטיקוליטיס ידוע.

#### הטיפול באקטמרה בחולים הלוקים ב- TED

1. במחקר פרוספקטיבני רנדומלי כפול סמיות, רב מרכזי מספרד, נכללו 32 חולים עם מחלת TED בחומרה בינונית-קשה, לכל החולים היה תפקוד בלוטת תריס תקין, אך עם מחלת TED פעילה לפי CAS מעל 3. במסגרת המחקר, חולקו המטופלים לשתי קבוצות: האחת טופלה ב- TCZ דרך הווריד במינון של 8 מ"ג/ק"ג לחודש והשנייה מתן פלצבו, החולים קיבלו את הטיפול בשבוע 0, 4, 8, ו-12. המעקב נמשך 28 שבועות נוספים, ובסך הכל היו 40 שבועות. המדד להערכה היה אחוז החולים להם שיפור מבחינת CAS של מינימום 2 נקודות, בשבוע 16 לעומת תחילת המחקר.

#### במחקר זה היעדר תגובה לסטרואידים הוגדרה על פי:

1. תגובה לא מלאה לסטרואידים קרי, בשיפור ב- CAS קטן מ- 2 דרגות לאחר מתן מינימום 3 מנות של 500 מ"ג סטרואידים דרך הווריד.

2. הישנות של TED אשר מוגדרת לפי עלייה ב- CAS של דרגה ומעלה לאחר טיפול בסטרואידים.

קריטריונים לאי הכללה - צורך בהתערבות מיידית בנייתוח דקומפרסיה של הארובה. לאחר תיראודקטומיה. לאחר טיפול ביוז רדיואקטיבי. עישון אקטיבי. זיהום פעיל או כרוני. היסטוריה של דיברטיקוליטיס או כיב קיבה. נויטרופילים פחות מ- 0.5 \* 109 לליטר. טסיות פחות מ- 50 \* 103 לליטר. רמות ALT ו- AST גבוה יותר פי 1.5 מהערך התקין.

השלימו את המחקר 14 חולים בכל קבוצה, כאשר יעד מטרה הושג אצל 93.3% מהחולים שקיבלו TCZ לעומת 58.8% בקבוצת הפלצבו. אחוז החולים שהיה להם CAS פחות מ-3 נבדל באופן משמעותי בין 2 הקבוצות: 86.7% בקבוצת TCZ לעומת 35.2% בקבוצת הפלצבו. נצפה גם שינוי באקזופלמטום בשבוע 16 בין 2 הקבוצות: קבוצת 1.5- TCZ לעומת הפלצבו (P=0.01).

13% מהחולים סבלו מתופעות לוואי: זיהומים נשימתיים, גסטרואנטריטיס, ודלקות מערכת השתן, כאב ראש, אנמיה, כאבי עיניים, היפרכולסטרולמיה, נויטרופניה, טרמובוציטופניה. תופעות לוואי קשות נצפו אצל 2 חולים - הפרעה בתפקודי כבד עם חשד ל- LATENT TB, וחולה שני עם פיאלונפריטיס.

2. במחקר נוסף רטרוספקטיבי, נכללו 48 חולים עם מחלת TED בחומרה בינונית-חמורה אשר לא הגיבו לטיפול בסטרואידים דרך הווריד או דרך הפה, וטופלו לפחות בטיפול אחד של TCZ. במחקר זה, ההתערבות כללה מתן TCZ דרך הווריד במינון של 8 מ"ג/ק"ג כל 4 שבועות, או מתן 162 מ"ג תת עורי כל שבוע, כטיפול יחיד או בשילוב עם טיפולים אימונוסופרסיביים אחרים כגון MTX, AZATHIOPINE. לציון, כי לפני הטיפול ב- TCZ ולמעט, הטיפול בסטרואידים דרך הפה: 43 עיניים טופלו בנוסף בסטרואידים דרך הווריד ו-11 חולים טופלו בסלניום.

קריטריונים לאי הכללה במחקר כללו: מחלת TED קלה, זיהום פעיל או כרוני. ממאירות, היסטוריה של דיברטיקוליטיס או כיב קיבה. נויטרופניה של פחות מ- 0.5 \* 103 למיקרוליטר. לויקופניה של פחות מ- 3 \* 103 למיקרוליטר. רמות ALT ו- AST גבוה יותר פי 1-3 מהערך התקין. כל החולים עברו בדיקות לשלילת שחפת אשר כללו מנטו ו/או בדיקת Interferon-assay וצילום חזה.

במחקר זה TCZ הביאה לשיפור בכל המדדים באופן מובהק מחודש 1 ועד חודש 12. לאחר מעקב של כ-16 חודשים, CAS פחות מ-3, נצפה בקרב 88 עיניים (92.6%) בתקופת המחקר, היה שיפור של 3.6 במוצע ב-CAS. תופעות לוואי: 5 חולים דווחו על תופעות לוואי רגילות - חולה אחד עם נויטרופניה, 2 חולים על זיהומים קלים (אוטיטיס), חולה אחד עם osteitis וחולה נוסף עם gingival hyperplasia. לא היה דיווח על אף תופעת לוואי קשה.

3. מחקר שלישי בחן באמצעות מעקב פתוח 18 חולי TED עם CAS מעל 3, אשר לא הגיבו באופן מספק לטיפול בסטרואידים דרך הוריד. התערבות במחקר זה כללה מתן TCZ דרך הוריד במינון של 8 מ"ג/ק"ג (מינימום מינון של 480 מ"ג/ססיה), כל 4 שבועות. החולים טופלו במינימום 4 טיפולים. הטיפול ב-TCZ הופסק, לאחר ש CAS הפך פחות מ-2 או רמות TSI שליליות.

קריטריונים להכללה - מעל גיל 18 שנים עם CAS מעל 3, רמת TSI חיובית ( $>10\text{UI/ml}$ ) חוסר תגובה לטיפול בסטרואידים דרך הוריד, מינימום 3 טיפולים שבועיים של 500 מ"ג.

קריטריונים לאי הכללה - טיפול בIOD רדיואקטיבי במהלך 6 חודשים אחרונים, הפרעות המטולוגיות (אנמיה, נויטרופניה, טרומבוציטופניה), גידולים מחלות כבד, שחפת ועוד.

תוצאות - כל החולים השתפרו מבחינת CAS באופן מובהק (ירידה בערך CAS במוצע של כ-5.89). ערכי TSI היו נמוכים באופן מובהק בסוף הטיפול. ל-13 חולים היה פחות פרופטוזיס כ-3.92 מ"מ. 15 חולים השתפרו מבחינת תנועתיות.

תופעות לוואי: 4 חולים סבלו מעייפות, 2 חולים עם נויטרופניה, 3 חולים סבלו מזיהומים בדרכי נשימה עליונות. מקרה אחד של עלייה באנזימי כבד, עלייה ברמת הכולסטרול, טיניטוס, אי נוחות בקיבה, מיאלגיה וארתרלגיה. לא היה דיווח על אף תופעת לוואי קשה.

בנוסף, דווח על סדרה של 8 חולים אשר סבלו מ- TED פעיל (CAS מעל 3) בחומרה בינונית-קשה, וטופלו בסטרואידים ללא תגובה מספקת. ניתן טיפול ב-TCZ דרך הוריד פעם בחודש, למשך 6 חודשים במינון ממוצע של 6-8 מ"ג/ק"ג. בקבוצה זו הייתה הפחתה ב-CAS וירידה ברמת TR-Ab לאחר מתן הטיפול באופן מובהק סטטיסטית.

## לסיכום

על פי מחקר RCT אחד קטן, ומספר סדרות נראה כי הטיפול באקטמרה (TCZ) יעיל כקו שני לחולי TED אשר לא הגיבו באופן מספק לטיפול בסטרואידים.

הטיפול בתכשיר זה לTED ניתן למשך 4-12 חודשים דרך הוריד כאשר המינון הוא לרוב 8 מ"ג/ק"ג, אחת ל-4 שבועות. במספר מקרים ניתן טיפול זה במתן תת עורי כל שבועיים במינון של 162 מ"ג למנה (בחולים שמשקלם מעל 100 ק"ג הטיפול ניתן אחת לשבוע).

## מקורות

1. Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, Ezra DG. Tocilizumab for thyroid eye disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11:CD012984.
2. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez FM, Castillo Laguarda JM, Del Estad Cabello A, Gessa Sorroche M, Espana Gregori E, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. Am J Ophthalmol. 2018;195:181-90.
3. Sanchez-Bilbao L, Martinez-Lopez D, Revenga M, Lopez-Vazquez A, Valls-Pascual E, Atienza-Mateo B, Valls-

- Espinosa B, Maiz-Alonso O, Blanco A, Torre-Salaberri I, et al. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *J Clin Med.* 2020;9(9).
4. Ceballos-Macias Jose J, Rivera-Moscoso R, Flores-Real Jorge A, Vargas-Sanchez J, Ortega-Gutierrez G, Madriz-Prado R, Velasco-Ramos PC, Munoz-Monroy Omar E, Meneses-Perez Anna C, Fernandez-Morales Irma N, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a Mexican population. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(2-3):78-82.
  5. Perez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sanchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021;10(4).

**(Tepez) Teprotumumab .3.4.3**

**TEPEZZA** הוא תכשיר חדש, הראשון שאושר על ידי ה-FDA לטיפול ב-TED (2020). זהו מעכב הרצפטור לאינסולין insulin-like growth factor 1 [IGF-1] receptor inhibitor.

כפי שפורט לעיל, יש מתאם בין רמת (טיטר) הנוגדנים לרצפטור של TSH (TSI) לבין הופעה וחומרת המעורבות העינית במחלת גרייבס. בפרט, יש crosstalk בין הרצפטור ל-TSH לבין הרצפטור ל-IGF-1, כך, ששפעול הרצפטור ל-TSH ע"י נוגדנים עצמיים מוביל גם לשפעול תאי IGF-1 ואפקט סינרגיסטי על ייצור גלוקוזאמינוגליקנים, GAG, (שאחראים על צבירת הנוזלים והנפיחות ברקמות הארוכה במחלה), לאחר הפעלת שני הרצפטורים. ומכאן, חסימה של הקולטן ל-IGF1 עשויה לשפר את מחלת ה-TED.

**אופן המתן** - הטיפול ב-TEPEZZ ניתן דרך הווריד כל 3 שבועות בעירו, סך של 8 מנות (על פני 21 שבועות), במינון התחלתי 10 מ"ג/ק"ג ולאחר מכן 20 מ"ג/ק"ג בכל טיפול.

**תופעות לוואי** - בחילה, שלשול, התכווצויות שרירים, אלופציה, שינוי בחוש הטעם, היפרגליקמיה, עייפות, ירידה בשמיעה, כאב ראש ויובש עורי. ישנן באופן נדיר תגובות באזור ההזרקה. הטיפול אינו מאושר לשימוש בהיריון. מרבית תופעות הלוואי היו קלות עד בינוניות ורק 3 אירועים (4%) היו קשים (שלשול, תגובה לעירוי והאשימוטו אנצפלופתיה) שהביאו להפסקת הטיפול.

בעבודה האסיאתית שפורסמה לאחרונה 16% מהמטופלים פתחו הפרעה בשמיעה (משמעות המהלך לאורך זמן אינו ברור).

שני מחקרי רישום על טיפול ב-TEPEZZ, בהם נכללו בסך הכל 171 מטופלים עם אורביטופתיה פעילה (בדרגה בינונית-חמורה,  $CAS \geq 4$ ), ובהם נצפו הפחתה ב-CAS וחומרת פרופטוזיס לאורך זמן. יש לציין, כי המטופלים במחקר היו עם תחלואה עינית "חדשה" יחסית, קרי תסמיני המחלה דווחו לכול היותר 9 חודשים טרם הכניסה למחקר, תכשיר זה לא נבחן עבור מטופלים שמחלתם ממושכת יותר.

**במחקר פאזה 3** שפורסם ב-NEJM, נצפתה הפחתה בפרופטוזיס (מעל 2 מ"מ) אחרי 24 שבועות (3 שבועות לאחר העירוי האחרון). לציין, כי זהו המחקר היחיד שמציין שיפור מובהק בפרופטוזיס. בנוסף, דווח על הפחתה ב-CAS מעל 2 נקודות (בנוסף, להפחתה בפרופטוזיס מעל 2 מ"מ) של 0 או 1, הפחתה בדיפלופיה מעל דרגה 1, שינוי בשאלוני איכות חיים GO-QOL לאורך תקופת המחקר.

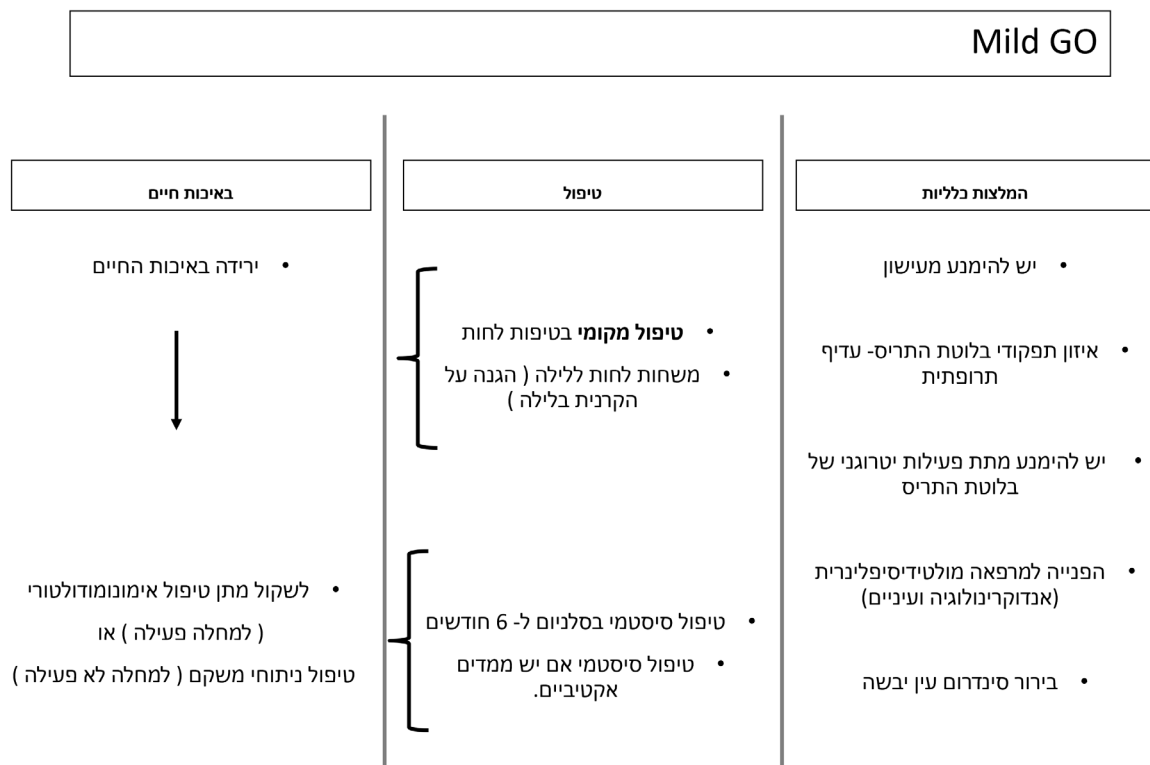
מחקר נוסף שבדק מספר קטן יותר של משתתפים (10), אולם לפרק זמן ארוך יותר של 15 שבועות לאחר סיום הטיפול, הדגים שיפור בחדות ראייה, הפחתת פרופטוזיס ב-5.25 נקודות ושיפור בשאלון איכות חיים של 0.75 נקודות. 70% הדגים שיפור אובייקטיבי ב-DON אחרי 2 עירוים.

**מקורות**

1. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017;376(18):1748.
2. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, MarinòM, Antonelli A, Dailey R, Harris GJ, Eckstein A, Schiffman J, Tang R, Nelson C, Salvi M, Wester S, Sherman JW, Vescio T, Holt RJ, Smith TJ Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020;382(4):341.
3. Lucy A Bailey, Roger Turbin, Prem S Subramanian, Raymond Douglas, Kimberly Cockerham, Andrea L Kossler. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: A multicenter study Connie M Sears, Yao Wang, Am J Ophthalmol Case Rep, 2021 May 14;23:101111. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101111. eCollection 2021 Sep.

## 4. המלצות

### 4.1. המלצות למטופל עם מחלה קלה



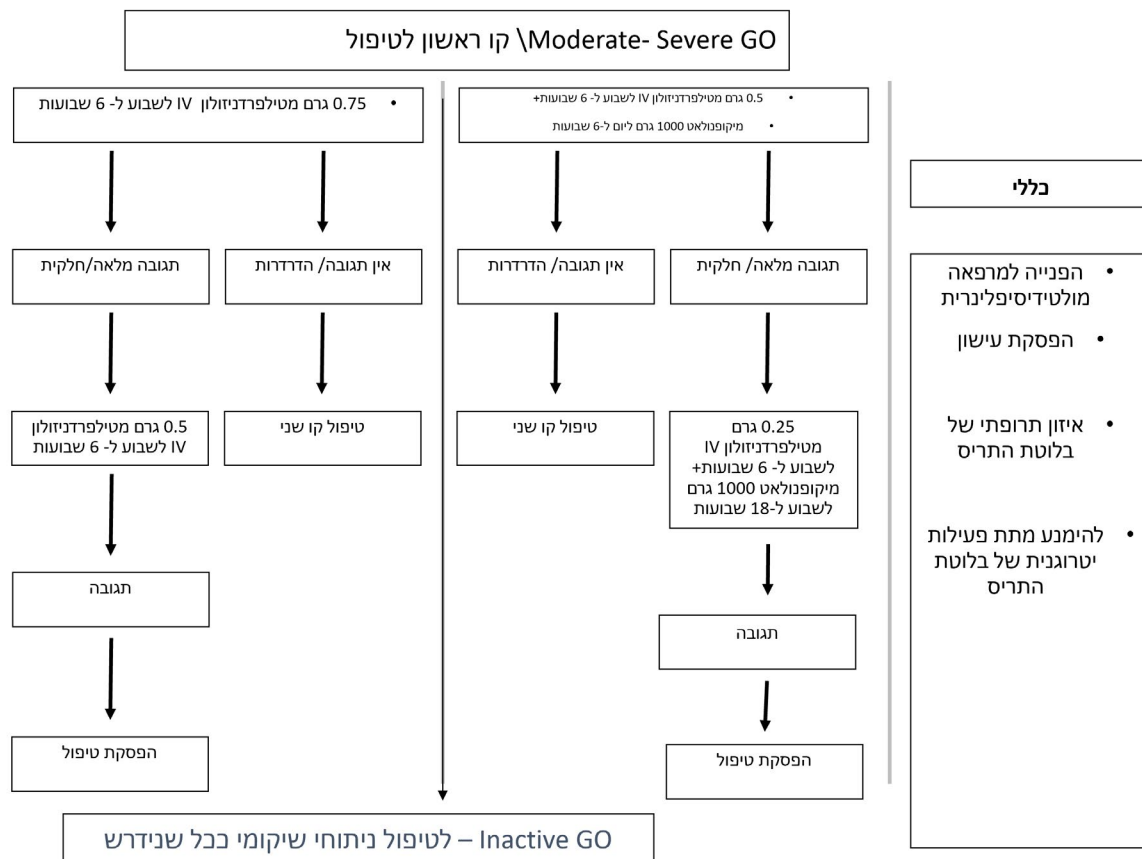
### 4.2. המלצות לטיפול ב- TED בינוני-קשה בקו ראשון

טיפול בקורטיקוסטרואידים היה ונשאר הטיפול המומלץ, כקו ראשון במקרים של TED בדרגת חומרה משמעותית moderate-severe ו-severe אשר נחשבת פעילה על פי המדדים המקובלים. מאז נכנס לטיפול במחלה זו בשנות ה-60, מחקרים רבים בדקו את היעילות והבטיחות של הטיפול, דבר שהוביל לקונצנזוס באשר לטיפול זה בפרוטוקול של ה-EUGOGO במתן IV. הערכת התגובה לטיפול זה אפשרית מספר שבועות לאחר התחלת הטיפול, ובהתאם הערכה לתגובה חלקית / מלאה לטיפול. במקרים הקשים ביותר ניתן לתת כקו ראשון מינון מוגדל של קורטיקוסטרואידים תוך ורידי 7.5 מ"ג סה"כ ו/או להתחיל במינון התחלתי מוכר של 0.75 גרם לשבוע.

לטיפול זה, מספר חסרונות ביניהם כ- 20% הישנות לאחר סיום הטיפול גם בחולים אשר הגיבו באופן אופטימלי לטיפול. סיכון נוסף להתלקחות לאחר ניתוח דקומפרסיה של הארובה, וכמובן, מגוון רחב מאוד של תופעות לוואי בטווח המייד ווארוך המדווחות לאחר שימוש במינונים גבוהים של סטרואידים, עשויות לגרום להפסקת הטיפול.

אופציה נוספת לקו ראשון היא תוספת טיפול במיקופנולט במשלב עם סטרואידים כקו ראשון. שילוב זה נבחן בשני מחקרים גדולים רנדומליים ומבוקרים, שכללו יותר מ- 300 חולים עם מחלה בינונית-קשה ואקטיבית (כמפורט לעיל). הטיפול המשולב הראה יעילות מועדפת על פני טיפול בקורטיקוסטרואידים תוך- ורידי לבד. **המלצה לתת קורטיקוסטרואידים (על פי פרוטוקול EUGOGO) עם מיקופנולט** במינון של 1000 מ"ג (למשך 24 שבועות) למטופלים עם מחלה בינונית עד קשה ופעילה נתמכת על ידי ארגון האנדוקרינולוגים האירופאי על פי הקווים המנחים החדשים של EUGOGO (2021). עם זאת, כיום, עדין אין מספיק מידע מי מהמטופלים זקוק לטיפול משולב כקו ראשון, ולמי יספק טיפול בקורטיקוסטרואידים. לכן מומלץ, כי ההחלטה לטיפול בקו ראשון למטופלים עם TED בינוני-קשה תהא בהתאמה אישית לכל מטופל, ועל פי הערכה מולטי-דיסציפלינרית.

### 4.3. המלצות לטיפול TED בינוני-קשה בקו שני



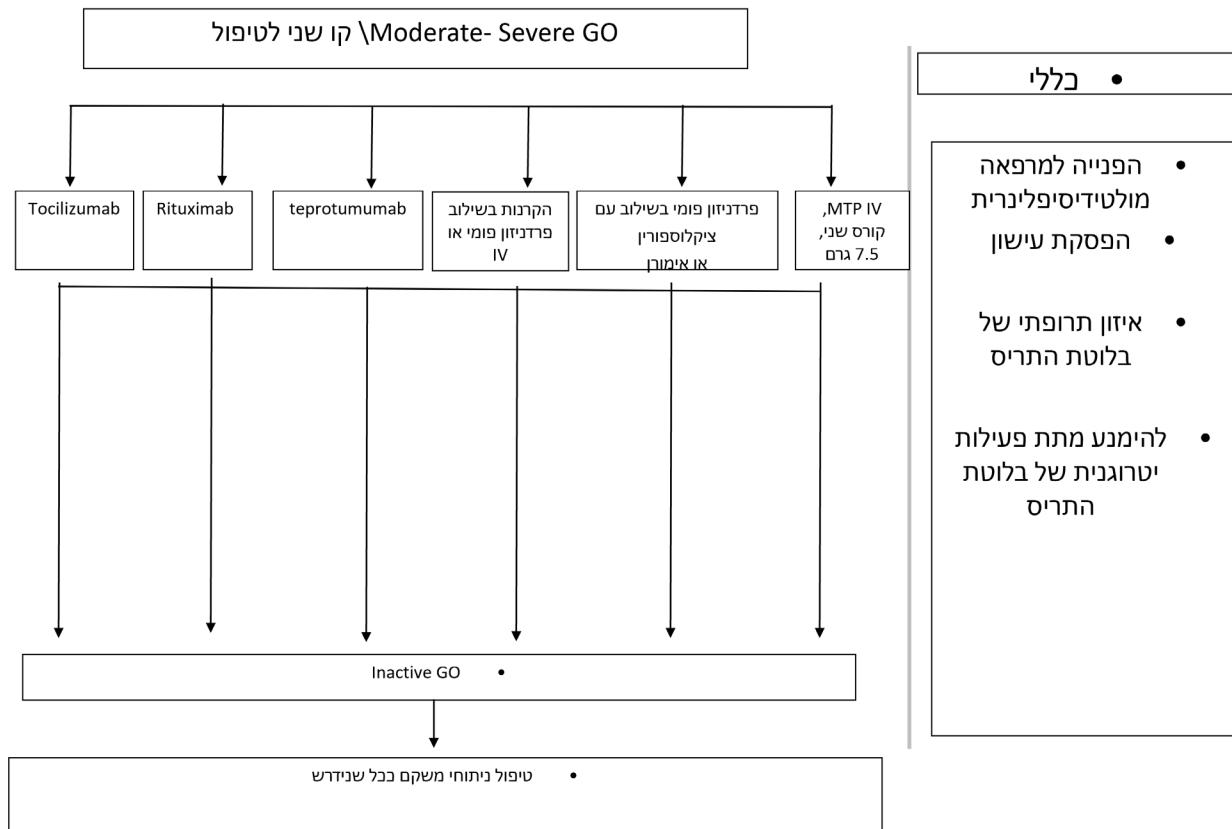
**במקרים, בהם יש אי תגובה בתוך 4-6 שבועות טיפול/או תגובה חלקית/או הישנות של המחלה/או החמרה תחת טיפול קו ראשון, נדרש קו טיפול אימונוסופרסיבי קו שני.**

כיום, ישנם מספר קווי טיפול אפשריים אותם ניתן להתאים לחולים על פי חומרת מחלתם, הפרופיל הסרולוגי, ומחלות הרקע. חשוב לציין, כי לכל הטיפולים נדרש זמן מעקב יחסית ארוך להערכת יעילות הטיפול, בזמן זה, עלולה המחלה והנזקים הנלווים להתקדם לפיכך, התאמת הטיפול והערכת כשלון מוקדם הינם חיוניים כמו גם, מחקרים השוואתיים אשר כיום אינם זמינים. לפיכך, גם במקרים אלה תיידרש בעת הזו, התאמה של הטיפול באופן אישי ובייעוץ רב-מקצועי.

#### להלן האפשרויות המומלצות כקו שני:

- **רטוקסימאב** - נמצא יעיל בחולים אשר לא הגיבו באופן מספק לסטרואידים IV. מומלץ, לנקוט משנה זהירות בחולים עם /חשד ל-DON.
- **Tocilizumab** - נמצא יעיל בחולים אשר לא הגיבו לטיפול בסטרואידים IV.
- **Teprotumumab** יעיל במניעת החמרה של המחלה, בחולים אשר מחלתם צעירה, כולל רגרסיה של התפשטות רקמות שריר ושומן. מומלץ, מעקב בדיקות שמיעה. אין מידע ארוך טווח. טיפול זה אינו רשום בישראל (2021), אך ניתן לשימוש במקרים מתאימים.
- שילוב של סטרואידים עם מטוטרקסט או ציקלוספורין או MMF נבדקו בעבר, ונמצאו יעילים באופן מתון בלבד, ורק בשילוב עם טיפול בסטרואידים.
- שילוב של קרינה רטרובולברית עם קורטיקוסטרואידים - המידע הקליני הרב ביותר נמצא לגבי שילוב של קרינה עם סטרואידים פומית. אך כמפורט לעיל, הטיפול ב- קורטיקוסטרואידים תוך-ורידי נמצא אפקטיבי יותר. ניתן להמליץ, על קרינה כקו שני לטיפול זה בעיקר, במצבים של מעורבות שרירים ופזילה.





## סיכום

### על סמך ההמלצות האירופאיות, המפורט לעיל והטבלאות המצורפות:

הטיפול ב-TED בינוני קשה מופע ראשון -

- טיפולים המקובלים (הפסקת עישון, איזון תירואיד, סלניום וכו')

- קו ראשון:

IVMP לפי פרוטוקול EUGOGO, יש לציין, כי מינון הטיפול ב-MP יותאם לחומרת המחלה ו/או תופעות הלוואי/ תחלואות נלוות לכל מטופל.

במקרה זה, מומלצת הערכה תגובה ל-IVMP - לאחר 4 טיפולים.

יש לשקול, תוספת MMF מיקופלנט (1 גרם לחצי שנה).

במידה, ואין תגובה טובה CAS מעל 3 תוספת טיפול כמפורט לעיל, האפשרויות השונות בהתאם לאפקטיביות בספרות, בטיחות, זמינות הטיפול, עלויות והעדפה אישית של המטופל.

- קו שני - לחולים אשר לא הגיבו באופן מספק לטיפול בקו ראשון ו/או חולים אשר מחלתם נשנתה:

לשקול חזרה על פרוטוקול IVMP לפי EUGOGO

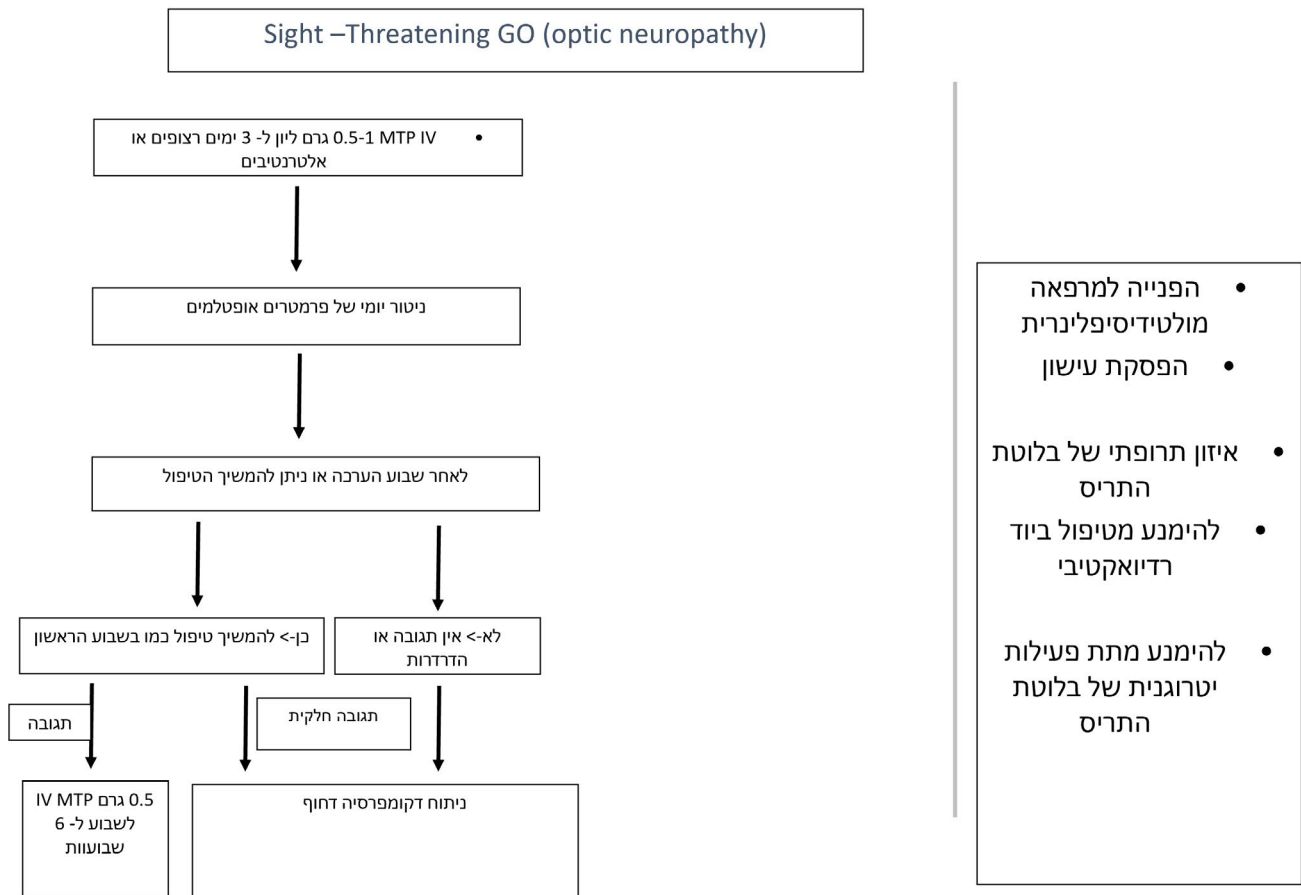
להוסיף טיפולים אימונוסופרסיביים דוגמת MMF במינון של 2000 מ"ג במידה וטיפול זה לא נכלל כקו ראשון.

ריטוקסימאב, אקטמרה, טפזה ואחרים.

ברצוננו להדגיש גם בסוף המסמך, כי כל ההמלצות שהוגשו לעיל הינן פרי גיבוש עבודת הצוות המקצועי שכתב את המסמך, ועל סמך ספרות רפואית רלוונטית. יחד עם זאת, אנו רואים חשיבות עליונה בשמירת שיקול הדעת המקצועי של כל רופא ורופא מול המקרה הקליני הספציפי שלפניו, ואין בהמלצות אלה לחייב את הרופא בנקיטת טיפול זה או אחר.

### טיפול ב- TED עם לחץ על עצב הראייה (סכנה לראייה):

טיפול בקו ראשון בקורטיקוסטרואידים תוך ורידי במינון גבוה של 1000-500 מ"ג ליום למשך 3 ימים, או יום כן יום לא לסירוגין למשך שבועיים, ואם אין תגובה או המשך הידרדרות - יש אינדיקציה לניתוח דקומפרסיה דחוף של הארובה ועצב הראייה. ראה המלצות אירופאית:



### מקורות

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol. 2021;185(4):G43-G67. doi:10.1530/EJE-21-0479



איגוד רופאי העיניים בישראל  
ISRAELI OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY

המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה