



חשיבות הטיפול בנירומודולציה באפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי

ויתרונות הקוצב הווגאלי

(VNS) החדש מדגם SENTIVA

כנס האיגוד הניורולוגי - דצמבר 2019

סוכם באדיבות פרופסור הדסה גולדברג-שטרן מנהלת היחידה לאפילפסיה

מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל

[Click for Full lecture video](#)

ד"ר בריאן מוסלי הוא ניורולוג בכיר ומומחה לאפילפסיה במרכז לטיפול באפילפסיה של בית החולים האונברסיטאי בסינסנטי ארה"ב. הציג את המסטיטיקה באפילפסיה עמידה (כישלון להגעה לחופש מהתקפים לאחר טיפול ב-2 תרופות מונעות פרכוסים) וציין שעדיין, למעלה מ-30% מהמטופלים מוגדרים עמידים לטיפול תרופתי. הוא ציטט מחקר חשוב לגבי הסטיטיקה המדאיגה בנושא אפילפסיה עמידה שסוקר את הקבוצה הגדולה בספרות, כ-1,800 מטופלים ומעקב של 30 שנות טיפול באפילפסיה והראה, שלמרות כניסתן של למעלה מ-12 תרופות אנטיאפילפטיות חדשות וקנאביס רפואי, לא חל שום שינוי באחוז המטופלים שעמידים לטיפול תרופתי והוא עומד על כ-36% מהמטופלים. להערכתך נתון זה לא ישתנה מהותית בשנים הקרובות.

הוספת תרופות אנטיאפילפטיות לחולים עמידים לטיפול תרופתי מלווה בחלק ניכר מהמקרים בעליה בתופעות לוואי כגון עייפות, הדרדרות קוגניטיבית, הפרעות פסיכולוגיות, תגובות בין-תרופתיות, ולעיתים אף עליה בחומרת ההתקפים. חלק מהתרופות האנטיאפילפטיות עלולות לגרום גם לעליה בסיכוי לתמותה מוקדמת. ד"ר Moseley הדגיש את הסיכון בחולי אפילפסיה למוות פתאומי-SUDEP, והבהיר שהוא גורם התמותה הגבוה ביותר שקשור ישירות למחלת האפילפסיה. על פי מחקרים, הסיכוי ל-SUDEP עולה פ-15 ומגיע להישנות של 9-3 מקרים ל-1,000 שנות חיי מטופל כאשר קיימת אפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי.

לאור כל אלו, עולה הצורך הברור והמוכח לשילוב טיפולים לא תרופתיים מוקדם ככל האפשר במטופלים הסובלים מאפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי. הטיפול הלא תרופתי היעיל ביותר הוא ניתוח מוח לכריתת המוקד האפילפטי. היעילות בספרות היא 73-58% למוקדים באונה הטמפורלית ו-40-15% למוקדים חוץ-טמפורליים.

לצערנו, רוב חולי האפילפסיה העמידים לטיפול תרופתי אינם נמצאים מתאימים לניתוחי מוח ואנו נשארים עם קבוצה מאד גדולה של מטופלים שצריך למצוא להם פתרון לא-תרופתי הולם. הטיפול בדיאטה קטוגנית הוא יעיל מאד בחלק מהמקרים אך מתאים לאוכלוסייה מאד מצומצמת הכוללת בעיקר ילדים ולרוב לא ניתן להתמיד בדיאטה זו יותר ממס' חודשים עד שנה.

הטיפול בנירומודולציה הוא הטיפול הלא תרופתי הנפוץ ביותר במדינות מערביות. ישנן היום 3 טכנולוגיות מאושרות לטיפול בנירומודולציה והן ה-VNS (הקוצב הווגאלי), ה-DBS וה-RNS. הטיפול ב-VNS כיום הוא הנפוץ והוותיק ביותר מכולן בעולם. ד"ר Moseley סיכם את הנסיון של הטיפול הלא תרופתיים במרכז לאפילפסיה בסינסנטי וציין שב-4 השנים האחרונות הם ביצעו 75 ניתוחי מוח, 134 השתלות VNS ו-3 השתלות RNS. הטיפול ב-VNS קיים בעולם מעל ל-20 שנים ועד כה התפרסמו מאות מחקרים הסוקרים את היעילות והבטיחות של הטיפול. בשנים האחרונות, שודרג הטיפול ב-VNS באמצעות אלגוריתם ייחודי המאפשר גירוי ווגאלי אוטומטי (בנוסף לגירוי הקבוע) הניתן ע"י הקוצב מיד עם זיהוי התקף אפילפטי.

יעילות הטיפול ב-VNS עומדת על מעל ל-60% מהמטופלים המפחיתים לפחות 50% מתדירות ההתקפים כאשר נתונים אלו חוזרים על עצמם במספר מחקרים במאות מטופלים וזמן מעקב של שנים רבות. חלק מהמחקרים בוצעו גם ללא שינוי בטיפול התרופתי כדי לבדוד את יעילות הטיפול ולשלול אפקט פלצבו. יתרון נוסף בטיפול ב-VNS הוא עליה ביעילות התגובה לאורך השנים והעובדה שגם מחקרים במתודולוגיה של RCT, הראו-שבניגוד לטיפול התרופתי, בטיפול ב-VNS לא נצפה אפקט "ירח-דבש". מחקרים נוספים הראו שכאשר הטיפול ב-VNS ניתן בשנים הראשונות של מחלת האפילפסיה, יעילות התגובה היא גבוהה יותר וכן אחוז המטופלים שזוכים לחופש מוחלט מהתקפים גבוה משמעותית.

בילדים קטנים, הודגם גם שיפור במדדי קוגניציה כתגובה לטיפול ב-VNS כאשר הוא ניתן בשנים הראשונות. בהמשך ההרצאה הרחיב ד"ר Moseley לגבי החידושים שחלו בשנים האחרונות בטיפול ב-VNS, בעיקר בנושא היתרונות והיעילות הגבוהה יותר של מנגנון הזיהוי והטיפול האוטומטי. כבר במחקרים הראשונים שהדגמו את יעילות מנגנון זה במטופלים תחת מעקב Video EEG ראו שרוב שמעל ל-80% מההתקפים זהו ע"י מנגנון הזיהוי ו-60% מההתקפים הופסקו מיידיית כתגובה לגירוי האוטומטי של קוצב ה-VNS החדש. 2 מחקרים שפורסמו בשנה האחרונה על מעקב ארוך טווח של טיפול ב-VNS מהדגם החדש, הכיחו את יתרון של הוספת הגירוי האוטומטי במטופלים שהחליפו את קוצב ה-VNS הישן לדגם חדש. מחקר של Hamilton הראה ששיעור החולים המגיבים עלה מ-53% בקוצב הישן ל-72% מהחולים בקוצב החדש. וכן ש-52% מהמטופלים שהגיבו לטיפול בדגם הישן בצורה בינונית, הוגדרו בעלי תגובה גבוהה לטיפול בדגם ה-VNS החדש. מחקר נוסף של Tzadok שעקב אחרי ילדים המטופלים ב-VNS מהדגם החדש, הראה שאוכלוסיית המטופלים שהחליפו את הקוצב שיפרו את מדדי האיזון בתדירות ההתקפים שלהם ב-59% נוספים רק כתגובה לטיפול בדגם ה-VNS החדש. בשני המחקרים היו מטופלים שהפכו חופשיים מהתקפים רק בעקבות ההחלפה לדגם ה-VNS החדש.

ד"ר Moseley סיפר על הנסיון שלו בארה"ב בשנה האחרונה ב-VNS המתקדם ביותר בשם ה-SENTIVA (שהושק גם בישראל לאחרונה) ופרט את התכונות שלו. דגם ה-SENTIVA כולל בתוכו גם את מנגנון הזיהוי והטיפול האוטומטי אך גודלו הוא קטן ב-50% מהדגם הקודם, עובדה שמקלה את תהליך ההשתלה במיוחד בילדים. לדגם ה-SENTIVA קיימות גם תכונות מתקדמות נוספות כגון תכונות אוטומטי של העליה בעצמת הטיפול- נתון זה בעצם מפחית משמעותית את הצורך בביקורי מרפאה בחודשים הראשונים של הטיפול. ל-SENTIVA יש תכונה ייחודית שמאפשרת תכונות שונה בשעות שונות של היום. תכונה זו מאפשרת לתכנת את הטיפול באופן מותאם אישית לכל מטופל ע"פ פרופיל ההתקפים שלו ולאפשר שיפור ביעילות הטיפול והפחתה בתופעות הלוואי. התכונה האחרונה ואולי המשמעותית ביותר היא מערכת תיעוד שקיימת בדגם ה-SENTIVA שמאפשרת לצוות הרפואי להבין את פרופיל ההתקפים של מטופלים שונים וכן יכולה גם להתריע לצוות בדבר ביומקרים שונים כגון ירידות חדות בקצב הלב (ברדיקרדיות) והתקפים שבהם המטופל שוכב על הבטן (Prone position) שמהווים סמנים מוכרים בספרות לסיכון גבוה לתמותה פתאומית מאפילפסיה (SUDEP) ובכך קוצב ה-SENTIVA יכול לאפשר לצוות הרפואי לאתר מטופלים בסיכון גבוה ל-SUDEP. בסיכום ההרצאה של ד"ר Moseley הראה נתונים לגבי היעילות של הטיפול ב-VNS בשיפור מדיים שונים באיכות חיי המטופלים כגון עירנות, ריכוז, השגיות מצב רוח ועוד וציין שקיימות עדויות רבות לכך שהטיפול ב-VNS משפר גם מדיי דיכאון הידוע כתחלואה נלווית נפוצה ביותר בקרב חולי

אפילפסיה עמידה לטיפול. הטיפול ב VNS הוכח גם כמפחית עלויות כספיות למערכת הבריאות דרך הפחתה בכמות אשפוזים, ירידה בביקורים בחדרי מיון וירידה במינון התרופות. לאחרונה, הצטברו בספרות גם עדויות המדגימות את התרומה של הטיפול ב VNS להפחתת הסיכוי לתמותה מ SUDEP בכ-30% וכן שיפור במדדים שידועים כמגבירי סיכון לתמותה קרדיווסקולארית כגון T-Wave Alternans כתגובה לטיפול ב VNS. ד"ר Moseley סיכם את הרצאתו בנתונים סטטיסטיים הממחישים את ה"פער הטיפולי" בין כמות החולים שעמידים לטיפול תרופתי ובין אלו שמגיעים בסוף לקבלת טיפול לא תרופתי כגון ניתוחי כריתת מוקד ונירומודולציה כגון VNS והדגיש את החשיבות להפנות מטופלים מוקדם ככל שניתן לטיפולים אלו.

