

## טיפול תרופתי

גרסת 2016

### 13. תרופות ביולוגיות

בשנים האחרונות נכנסו לשוק תרופות הידועות כתרופות ביולוגיות. רופאים משתמשים במינוח זה כדי לתאר תרופות המיוצרות באמצעות הנדסה ביולוגית, אשר בניגוד למטוטרקסט או לפלונומיד, מכוונות בעיקר למולקולות ספציפית (TNF), אינטרלוקין 1 או 6, אנטגוניסטים לקולטן תאי T). התרופות הביולוגיות נחשבות לכלי חשוב בבלימת התגובה הדלקתית הטיפוסית לדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות. קיימים קיום מספר תרופות ביולוגיות, כמעט כולן עברו אישור באופן ספציפי לשימוש בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.

התרופות הביולוגיות כולן יקרות מאוד. פותחו תרופות מקבילות לחלקן, כך שלאחר תפוגת הפטנט שלהן, ישווקו תרופות דומות במחירים נמוכים יותר.

באופן כללי, תרופות ביולוגיות כרוכות בסיכון גבוה יותר לזיהומים. לכן חשוב לתת מידע למטופל/הורה ולהתעקש לנקוט באמצעים מניעתיים, כגון חיסונים (כאשר חיסונים חיים מומלצים רק לפני תחילת הטיפול, וחיסונים אחרים גם במהלך הטיפול). חובה גם לבצע בדיקת סקר לשחפת (תבחין עורי לשחפת או תבחין מנטו) במטופלים ששוקלים להתחיל טיפול ביולוגי. באופן כללי, כאשר מופיע זיהום, יש להפסיק לפחות באופן זמני את הטיפול בתרופה הביולוגית. עם זאת, בכל מקרה יש לדון עם הרופא המטפל לגבי הפסקת התרופה כאשר כל מקרה יבחן לגופו.

לגבי הקשר האפשרי לגידולים, עיין בסעיף על תרופות נוגדות TNF בהמשך. קיים מידע מוגבל בלבד לגבי השימוש בתרופות ביולוגיות בזמן הריון, אך באופן כללי מומלץ להפסיק את השימוש. שוב, כל מקרה יבחן לגופו.

סיכונים הכרוכים בשימוש בתרופות ביולוגיות אחרות דומים לסיכונים המפורטים לגבי טיפול בתרופות נוגדות TNF. עם זאת, מספר המטופלים שטופלו בתרופות אלו קטן יותר, והמעקב אחריהם קצר יותר. כמה סיבוכים שנצפו בטיפול, כמו תסמונת הפעלת מקרופאגים בחלק מהמטופלים, ככל הנראה קשורים למחלה הבסיסית (דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות עבור תסמונת הפעלת מקרופאגים) יותר מאשר לטיפול עצמו. כאבים בהזרקה שיכולים להביא להפסקת התרופה נצפו בעיקר בשימוש באנקינרה. תגובות אנפילקטיות (אלרגיות) נצפו בעיקר בטיפולים תוך-ורידיים.

## 13.1 תרופות נוגדות TNF

תרופות אלו חוסמות באופן סלקטיבי את המולקולה TNF, שמהווה מתווך חשוב בתהליך הדלקתי. משתמשים בתרופות אלו לבד או בשילוב עם מטוטרקסט, והן יעילות ברוב המטופלים. ההשפעה שלהן מהירה למדי והן בטוחות לפחות במשך השנים הראשונות של הטיפול (ראה את סעיף הבטיחות בהמשך). עם זאת, יש צורך במעקב ארוך לטווח יותר כדי לקבוע את תופעות הלוואי האפשריות לטווח הארוך. תרופות ביולוגיות עבור דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, כולל מספר סוגים של נוגדי TNF, נמצאות בשימוש הנרחב ביותר והן שונות מאוד אחת מהשניה מבחינת צורת ותדירות המתן. אטנרספט ניתנת תת-עורית פעם או פעמיים בשבוע, אדלימומאב תת-עורית כל שבועיים ואינפליקסימאב תוך-ורידית פעם בחודש. תרופות נוספות נמצאות במחקר (לדוגמה, גולימומאב וסרטוליזומאב פגול).

באופן כללי, תרופות נוגדות TNF משמשות לרוב הסוגים של דלקת מפרקים של הילדות, מלבד הסוג המערכתי בו משתמשים בתרופות ביולוגיות אחרות כגון נוגדי IL-1 (אנקינרה וקנקינומאב) ונוגדי IL-6 (טוסיליזומאב). סוג המחלה שמתאפיין במיעוט מפרקים (אוליגוארתריטיס) בדרך כלל לא מטופל בתרופות ביולוגיות. כמו בכל התרופות מקו שני לטיפול במחלה, גם תרופות ביולוגיות צריכות להינתן תחת השגחה רפואית. לכל התרופות יש השפעה נוגדת דלקת חזקה, שממשיכה לכל אורך הטיפול. תופעות הלוואי קשורות בעיקר לרגישות גבוהה יותר לזיהומים, במיוחד שחפת. יש להפסיק את התרופה אם יש עדות לזיהום רציני. במקרים נדירים, הטיפול בתרופה נקשר להתפתחות של מחלות חיסון עצמי (אוטואימוניות) מלבד דלקת מפרקים. אין הוכחה שהטיפול בתרופות ממשפחה זו גורם לשכיחות גבוהה יותר של סרטן בילדים. לפני כמה שנים, מנהל המזון והתרופות האמריקאי הוציא הזהרה לגבי עלייה אפשרית בשכיחות גידולים (בעיקר מסוג לימפומה) הקשורים בשימוש ארוך טווח בתרופות אלו. אין הוכחה מדעית שסיכון זה אמיתי, למרות שעלתה השערה שהמחלה האוטואימונית בעצמה כרוכה בעלייה קטנה בשיעורי הממאירות (כפי שקורה במבוגרים). חשוב שרופאים ישוחחו עם המשפחות על פרופיל הסיכון והתועלת של תרופות אלו. מכיוון שהניסיון הקליני עם תרופות מעכבות TNF הוא מהתקופה האחרונה, עדיין חסרים נתוני בטיחות אמיתיים לטווח ארוך. הסעיף הבא מתאר את נוגדי TNF שקיימים כיום בשוק.

### 13.1.1 אטנרספט

**תיאור** אטנרספט חוסם את הקולטן ל-TNF, כלומר התרופה מפריעה לקישור בין TNF לבין הקולטן שלו על תאי הדלקת וכך חוסמת או מפחיתה את התהליך הדלקתי שבבסיס דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.

**מינון / דרך מתן התרופה** אטנרספט ניתנת באמצעות הזרקות תת-עוריות, או פעם בשבוע (0.8 מ"ג/ק"ג - 50 מ"ג לכל היותר - בשבוע) או פעמיים בשבוע (0.4 מ"ג/ק"ג - 25 מ"ג לכל היותר - פעמיים בשבוע). ניתן ללמד את המטופלים ואת חברי

משפחותיהם לתת את הזריקות בעצמם.

**תופעות לוואי:** עשויות להופיע תגובות מקומיות במקום ההזרקה (נקודה אדומה, גרד, נפיחות), אך הן בדרך כלל קלות ולמשך זמן קצר.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות** דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות עם מהלך מרובה מפרקים (פולי-ארטיקולרי) בילדים שלא הגיבו לתרופות אחרות כגון מטוטרקסט. התרופה שימשה (ללא הוכחה ברורה נכון להיום) לטיפול בדלקת הענבייה (אובאיטיס) הקשורה בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, כאשר מטוטרקסט וטיפול בסטרואידים מקומיים לא הספיקו.

### 13.1.2 אינפליקסימאב

**תיאור:** אינפליקסימאב הוא נוגדן חד שבטי כימרי (כלומר חלק מהתרופה מופרק מחלבון של עכבר). נוגדנים חד שבטיים נקשרים ל-TNF, וכך חוסמים או מפחיתים את התהליך הדלקתי שבבסיס דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.

**מינון / דרך מתן התרופה:** אינפליקסימאב ניתנת לתוך הוריד במסגרת בית חולים, בדרך כלל כל 8 שבועות (6 מ"ג/ק"ג בכל עירוי) ובשילוב עם מטוטרקסט על מנת להפחית את תופעות הלוואי.

**תופעות לוואי:** במהלך העירוי עשויות להופיע תגובות אלרגיות, החל מתגובות קלות (קוצר נשימה, פריחה אדומה בעור, גרד) שניתן לטפל בהן בקלות, ועד תגובות אלרגיות חמורות עם ירידה בלחץ הדם וסיכון למצב של שוק. תגובות אלרגיות אלו מתרחשות לעתים קרובות יותר לאחר העירוים הראשונים ונובעות כתוצאה מתגובת חיסון נגד חלק מהמולקולה שמקורו בעכבר. אם אכן מתרחשת תגובה אלרגית, יש להפסיק את השימוש בתרופה. שימוש במינונים נמוכים יותר (3 מ"ג/ק"ג/עירוי) הוא אמנם יעיל, אך בדרך כלל כרוך בתדירות גבוהה יותר של תופעות לוואי שיכולות להיות חמורות.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות** אינפליקסימאב אינה מאושרת לשימוש עבור דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, והשימוש בה הוא לא על-פי ההתוויה הרשומה בתווית התרופה.

### 13.1.3 אדאלימומאב

**תיאור:** אדאלימומאב הוא נוגדן חד שבטי אנושי. נוגדנים חד שבטיים נקשרים ל-TNF, וכך חוסמים או מפחיתים את התהליך הדלקתי שבבסיס דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.

**מינון / דרך מתן התרופה** התרופה ניתנת בהזרקה תת-עורית כל שבועיים (24 מ"ג/מ"ר בכל הזרקה עד 40 מ"ג בהזרקה לכל היותר), בדרך כלל בשילוב עם מטוטרקסט.

**תופעות לוואי:** עשויות להופיע תגובות מקומיות במקום ההזרקה (נקודה אדומה, גרד, נפיחות), אך הן בדרך כלל קלות ולמשך זמן קצר.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות:** דלקת מפרקים אידיופטית של

הילדות עם מהלך מרובה מפרקים (פולי-ארטיקולרי) בילדים שלא הגיבו לתרופות אחרות כגון מטוטרקסט. התרופה שימשה (ללא הוכחה ברורה נכון להיום) לטיפול בדלקת הענבייה (אובאיטיס) הקשורה בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, כאשר מטוטרקסט וטיפול בסטרואידים מקומיים לא הספיקו.

## 13.2 תרופות ביולוגיות אחרות

### 13.2.1 אבטספט

**תיאור:** אבטספט הינה תרופה עם מנגנון פעולה שונה, המוכוונת נגד מולקולה T מסוג לימפוציטים שנקראים לבנים דם תאי להפעלת החשובה (CTL4lg) השימוש בתרופה הוא לטיפול בילדים עם דלקת מפרקים אידיופטית מרובת מפרקים (פולי-ארתריטיס) שאינה מגיבה למטוטרקסט תרופות ביולוגיות אחרות.

**מינון / דרך מתן התרופה:** אבטספט ניתנת לתוך הוריד במסגרת בית חולים, פעם בחודש (6 מ"ג/ק"ג בכל עירוי) ובשילוב עם מטוטרקסט לשם הפחתת תופעות הלוואי. מתן תת-עורי של התרופה נמצא במחקר עבור אותה התוויה.

**תופעות לוואי:** נכון להיום לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות בשימוש בתרופה.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות:** דלקת מפרקים אידיופטית שלהילדות עם מהלך מרובה מפרקים (פולי-ארטיקולרי) בילדים שלא הגיבו לתרופות אחרות כגון מטוטרקסט.

### 13.2.2 אנקינרה

**תיאור:** אנקינרה הינה גרסה רקומביננטית (מיוצרת בהנדסה גנטית) של מולקולה טבעית (אנטגוניסט לקולטן ל-IL-1), אשר מפריעה לפעולת IL-1 וכך מעכבת את התהליך הדלקתי. התרופה יעילה במיוחד עבור הסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות וכן תסמונות דלקתיות עצמיות (אוטו-אינפלמטוריות) כגון CAPS.

**מינון / דרך מתן התרופה:** אנקינרה ניתנת תת-עורית כל יום (בדרך כלל 1-2 מ"ג/ק"ג, עד 5 מ"ג/ק"ג בילדים מסוימים במשקל נמוך עם ביטוי חמור של המחלה, ולעתים נדירות מעל 100 מ"ג ביום בכל עירוי) בסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.

**תופעות לוואי:** עשויות להופיע תגובות מקומיות במקום ההזרקה (נקודה אדומה, גרד, נפיחות), אך הן בדרך כלל קלות ולמשך זמן קצר. תופעות לוואי חמורות נדירות בטיפול זה, והן כוללות זיהומים קשים, מקרים של דלקת בכבד, ובחולי הסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, היו כמה מקרים של תסמונת הפעלת מקרופאגים.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות** התרופה מותווית לטיפול בחולי תסמונת CAPS מעל גיל שנתיים. כמו כן היא נמצאת בשימוש שלא על-פי ההתוויה הרשמית (label-off) עבור הסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות

בחולים עם תלות בקורטיקוסטרואידים, וכן במספר מחלות דלקתיות עצמיות אחרות.

### 13.2.3 קנקינומאב

**תיאור** קנקינומאב הוא נוגדן חד שבטי מהדור השני, שנקשר באופן ספציפי למולקולה שנקראת אינטרלוקין 1 (IL-1) וכך מעכב את התהליך הדלקתי. התרופה יעילה במיוחד עבור הסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות וכן תסמונות דלקתיות עצמיות (אוטו-אינפלמטוריות) כגון CAPS.

**מינון / דרך מתן התרופה:** קנקינומאב ניתן תת-עורית פעם בחודש (4 מ"ג/ק"ג בכל הזרקה) עבור הסוג המערכתי של דלקת מפרקים של הילדות.  
**תופעות לוואי:** עשויות להופיע תגובות מקומיות במקום ההזרקה (נקודה אדומה, גרד, נפיחות), אך הן בדרך כלל קלות ולמשך זמן קצר.  
**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות:** התרופה אושרה לאחרונה לשימוש בסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות במטופלים עם תלות בקורטיקוסטרואידים, וכן בילדים עם תסמונת CAPS.

### 13.2.4 טוסיליזומאב

**תיאור:** טוסיליזומאב הינו נוגדן חד שבטי שנקשר באופן ספציפי לקולטן למולקולה שנקראת אינטרלוקין 6 (IL-6). הוא מעכב את התהליך הדלקתי, במיוחד בסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.  
**מינון / דרך מתן התרופה** טוסיליזומאב ניתן לתוך הוריד במסגרת בית חולים. בסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, טוסיליזומאב ניתן כל 15 ימים (8 מ"ג/ק"ג בילדים ששוקלים מעל 30 ק"ג או 12 מ"ג/ק"ג בילדים ששוקלים פחות מ-30 ק"ג) ובדרך כלל בשילוב עם מטוטרקסט או קורטיקוסטרואידים. בסוג מרובה המפרקים של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות (שאינו מערכתי), טוסיליזומאב ניתן כל 4 שבועות (8 מ"ג/ק"ג בילדים ששוקלים מעל 30 ק"ג או 10 מ"ג/ק"ג בילדים ששוקלים פחות מ-30 ק"ג).

**תופעות לוואי:** עשויות להופיע תגובות אלרגיות כלליות. תופעות לוואי חמורות אחרות נדירות בטיפול זה, והן כוללות זיהומים קשים, מקרים של דלקת בכבד, ובחולי הסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, היו כמה מקרים של תסמונת הפעלת מקרופאגים. לעתים מופיעה עלייה באנזימי כבד (טרנסאמינזות) וירידה בתאי דם כגון טסיות ונויטרופילים, כמו גם שינויים ברמות השומנים בדם.

**התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות:** התרופה אושרה לאחרונה לשימוש בסוג המערכתי של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות במטופלים עם תלות בקורטיקוסטרואידים, וכן בסוג מרובה המפרקים של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות בילדים שלא הגיבו לתרופות אחרות כגון מטוטרקסט.

---

### **13.3 תרופות ביולוגיות אחרות או כאלה המצויות במחקר**

קיימות תרופות ביולוגיות אחרות כגון רינולספט (נוגד IL-1 במתן תת-עורי), ריטוקסימאב (נוגד CD-20 במתן תוך-ורידי), טופסיטיניב (מעכב JAK-3 בגלולה) וכן תרופות נוספות אשר משמשות לטיפול במחלות מפרקים של מבוגרים ובאופן ניסיוני בלבד בילדים. מחקרים להערכת פרופיל היעילות והבטיחות שלהן בילדים כבר החלו או שיתחילו בשנים הקרובות. כיום, המידע לגבי השימוש בהם בילדים הוא דל מאוד.