www.printo.it/pediatric-rheumatology/IL_IL/intro

טיפול תרופתי

גרסת 2016

מבוא
סעיף זה כולל מידע לגבי הטיפולים התרופתיים שמשמשים לטיפול במחלות ראומטיות של הילדות. כל סעיף מחולק ל-4 חלקים עיקריים.
תיאור
סעיף זה מהווה מבוא כללי לתרופה, מנגנון הפעולה שלה ותופעות הלוואי הצפויות שלה.
מינון / דרך מתן התרופה
סעיף זה כולל מידע לגבי מינון התרופה, בדרך כלל ביחידות של מ"ג לק"ג ליום או מ"ג לשטח פנים של הגוף (מ"ר), כמו גם מידע לגבי דרך מתן התרופה (כגון נטילת כדורים, הזרקות, עירויים).
תופעות לוואי
סעיף זה כולל מידע לגבי תופעות הלוואי השכיחות ביותר של כל תרופה.
ההתוויות העיקריות לטיפול במחלות ראומטיות של הילדות
סעיף זה כולל את רשימת המחלות הראומטיות של הילדות עבורן קיימת התוויה של התרופה. התוויה משמעותה שהתרופה נחקרה באופן ספציפי בילדים, ורשויות רגולטוריות כמו ארגון התרופות האירופאי (EMA) או מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) עשוי הרופא ,מסוימים במקרים .בילדים בה השימוש את אישרו ב"ארה של להחליט לרשום את התרופה גם אם אין אישור ספציפי עבורה.

חקיקה בתחום רפואת הילדים, שימוש לפי התוויה ושימוש שלא לפי ההתוויה הרשומה, ואפשרויות טיפול עתידיות
עד לפני 15 שנים, כל התרופות ששימשו לטיפול בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות ומחלות ילדות אחרות לא נחקרו היטב בילדים. משמעות הדבר היא שרופאים רשמו תרופות בהתאם לניסיונם האישי או בהתאם למחקרים שנעשו באנשים מבוגרים.
אכן, בעבר היה קשה לערוך מחקרים בראומטולוגיית ילדים, בעיקר בשל קושי במימון המחקרים בילדים וחוסר העניין של חברות התרופות בשוק הילדים הקטן והבלתי מתגמל יחסית. המצב השתנה באופן דרמטי לפני מספר שנים, בעקבות חוק "התרופות הטובות ביותר לילדים" (Act Children for Pharmaceuticals Best) בארה"ב וחקיקה

ספציפית לפיתוח תרופות עבור ילדים באיחוד האירופי. יוזמות אלו למעשה הכריחו את חברות התרופות לחקור תרופות גם בילדים.
-היוזמות בארה"ב ובאירופה, בשילוב עם פעילות שתי הרשתות הגדולות, PRINTO שכוללת (ילדים בראומטולוגיית בינלאומית מחקר קבוצת ,-PRINTO at www.printo.it מעל 50 מדינות ברחבי העולם, ו-PRCSG (קבוצת מחקר משותפת בראומטולוגיית ילדים) שבסיסה בצפון אמריקה, השפיעו באופן חיובי ביותר על תחום ראומטולוגיית הילדים ובמיוחד על פיתוח טיפולים חדשים עבור ילדים עם דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות. מאות משפחות של ילדים חולי דלקת מפרקים אידיופטית המטופלים במרכזי שאיפשר מה ,הללו הקליניים במחקרים השתתפו העולם ברחבי PRCSG או PRINTO לכל הילדים עם המחלה לקבל טיפול בתרופות שנחקרו באופן ספציפי עבורם. לעתים, השתתפות במחקרים אלה דורשת שימוש בפלצבו (כלומר, גלולה או עירוי ללא חומר פעיל) על מנת להבטיח שהתרופה הנחקרת מביאה יותר תועלת מאשר נזק.
בשל התקדמויות חשובות אלו, כיום מספר תרופות מאושרות באופן ספציפי עבור דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות. משמעות הדבר היא שרשויות רגולטוריות, כמו ה-FDA וה-EMA וכן מספר רשויות ארציות, ערכו שינויים בעקבות הידע המדעי שנצבר ממחקרים קליניים אלו, ואיפשרו לחברות תרופות לציין בתווית התרופה שהיא יעילה ובטוחה לשימוש בילדים.
רשימת התרופות שאושר באופן ספציפי לדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות כוללת מטוטרקסט, אטנרספט , אדלימומאב , אבטספט , טוסיליזומאב , קאנאקינומאב .
מספר תרופות נוספות נחקרות כעת או יחקרו בעתיד עבור שימוש בילדים, כך שרופא הילדים עשוי לבקש מילדך להשתתף במחקרים אלו.
קיימות תרופות אחרות שאינן מאושרות באופן מפורש לשימוש בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, כגון מספר תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs), אזתיופרין, ציקלוספורין, אנקינרה ואי נפליקסימאב. השימוש בתרופות אלו נעשה ללא התוויה מאושרת (label-off), ורופאך עשוי להמליץ עליהן בעיקר במקרים בהם לא קיימים טיפולים זמינים אחרים.

היענות לתרופה

ההיענות לתרופה היא בעלת חשיבות עצומה בשמירה על בריאות, הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.
היענות לטיפול כפי שנקבע על-ידי הרופא כוללת מספר מרכיבים: נטילת התרופה על בסיס קבוע, בדיקות מעקב שגרתיות במרפאה, פיזיותרפיה על בסיס קבוע, ביצוע בדיקות מעבדה שגרתיות וכו'. מרכיבים אלו יוצרים ביחד תכנית משלימה למאבק במחלה, חיזוק גופו של הילד ושמירה על בריאותו. תדירות ומינון התרופות נקבעים במטרה לשמור על רמות מסוימות של התרופה בגוף. אי היענות לפרוטוקול הטיפול עשויה להביא לרמות נמוכות ולא יעילות של התרופה בדם, ולהעלות את הסיכון להתפרצות המחלה. כדי למנוע מזה לקרות, חשוב לקחת גם זריקות וגם תרופות פומיות (בכדורים) על בסיס קבוע.
הסיבה הנפוצה ביותר לחוסר הצלחה של הטיפול היא העדר היענות. היענות לכל פרטי

התכנית הרפואית שנרשמה על-ידי הרופא והצוות הרפואי מעלה באופן משמעותי את הסיכויים להפוגה של המחלה. הקפדה על כל מרכיבי הטיפול עשויה להקשות על הורי הילדים או גורמים אחרים המטפלים בילדים, אך עם זאת, אחריותם לדאוג לכך שהילד מקבל את התנאים הטובים ביותר שיאפשרו לו החלמה. למרבה הצער, ככל שגילו של הילד עולה, ובמיוחד בגיל ההתבגרות, חוסר היענות לטיפול נהיית בעיה קשה יותר. בני נוער מסרבים לראות את עצמם בתור מטופלים, ומדלגים על שלבים בטיפול שמסבים להם אי נוחות. בעקבות כך, מאוד שכיח לראות התפרצויות של המחלה במהלך שנים אלו. היענות לתכנית הטיפול הרפואית מבטיחה את הסיכויים הטובים ביותר להפוגה של המחלה ושיפור באיכות החיים.

1. תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs)

1.1 תיאור

תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAIDs) שימשו בעבר בתור הטיפול העיקרי עבור מחלות ראומטיות רבות של הילדות. עדיין לתרופות אילו תפקיד חשוב בטיפול, והן ניתנות לרוב הילדים החולים. אלו תרופות סימפטומטיות (מטפלות בתסמינים), נוגדות דלקת, מורידות חום ומשככות כאב. "סימפטומטיות" משמעותו שהן לא משפיעות באופן ברור על מהלך המחלה, ולמרות שיכולה להיות להם השפעה קלה על התקדמות המחלה כפי שנצפה במבוגרים עם דלקת מפרקים שיגרונית, הן בעיקר מקלות על התסמינים שנגרמים בעקבות הדלקת.

תרופות אלו פועלות בעיקר באמצעות חסימת אנזים (ציקלו-אוקסיגנאז) בעל חשיבות ביצירת חומרים שגורמים לדלקת, הנקראים פרוסטגלנדינים. חומרים אלו גם בעלי תפקיד פיזיולוגי בגוף שכולל הגנה על הקיבה, ויסות זרימת הדם לכליות ועוד. השפעות פיזיולוגיות אלו מסבירות את רוב תופעות הלוואי של תרופות אלו (בהמשך). בעבר נעשה שימוש נרחב באספירין משום שהוא זול ויעיל, אך היום משתמשים בו פחות בשל תופעות הלוואי שלו. התרופות השימושיות ביותר מקבוצה זו כיום הן נפרוקסן, איבופרופן ואינדומטצין.

לאחרונה החלו לשווק דור חדש של התרופה, הנקרא מעכבי COX-2, אם כי רק חלק קטן מהתרופות מדור זה נחקרו בילדים (מלוקסיקם, סלקוקסיב). תרופות אלו עדיין לא משמשות באופן נרחב לטיפול בילדים. יש להן פחות תופעות לוואי על הקיבה בהשוואה לתרופות מהדור הישן יותר, עם אותה יעילות טיפולית. מעכבי COX-2 יקרות יותר מתרופות NSAIDs אחרות, ועדיין קיים ויכוח לגבי הבטיחות והיעילות שלהן בהשוואה לתרופות מהדור הישן. אין מספיק ניסיון לגבי השימוש במעכבי COX-2 בילדים.

מלוקסיקם וסלקוקסיב הוכחו כיעילות ובטוחות בילדים במחקר קליני מבוקר. יש הבדלים מסוימים בתגובה של כל ילד לתרופות שונות ממשפחת תרופות זו, כך שתרופה אחת מהמשפחה עשויה להיות יעילה ואילו אחרת לא.

1.2 מינון / דרך מתן התרופה

יש לתת את תרופה ממשפחת תרופות זו במשך 4 עד 6 שבועות על מנת להעריך את יעילותה. עם זאת, משום שתרופות אלו אינן משפיעות על מהלך המחלה, הן משמשות יותר לטיפול בכאב, נוקשות וחום המהווים חלק מהתסמינים בדלקת מפרקים מערכתית. ניתן לתת תרופות אלו בנוזל או בכדורים.

רק תרופות NSAIDs מועטות מאושרות לשימוש בילדים: הנפוצות ביותר הן נפרוקסן, איבופרופן, אינדומטצין, מלוקסיקם וסלקוקסיב.

נפרוקסן

נפרוקסן ניתן במנות של 10-20 מ"ג לק"ג ביום מחולק ל-ל-2 מנות.

איבופרופן

איבופרופן ניתן לילדים מגיל 6 חודשים עד 12 שנים במינון של 30 עד 40 מ"ג/ק"ג/יום מחולק ל-3 עד 4 מנות. ילדים מתחילים בדרך כלל במינון הנמוך יותר בטווח המינונים הרצוי, ואז מעלים את המינון בהדרגה. ילדים עם מחלה קלה יותר יכולים לקבל טיפול במינון של 20 מ"ג/ק"ג/יום. מינונים גבוהים יותר מ-40 מ"ג/ק"ג/יום יכולים להעלות את הסיכון לתופעות לוואי חמורות, ומינונים גבוהים יותר מ-50 מ"ג/ק"ג/יום לא נחקרו ואינם מומלצים. המינון המקסימלי הוא 2.4 גרם/יום.

אינדומטצין

אינדומטצין ניתן לילדים מגיל שנתיים עד גיל 14 שנים, במינון של 2 עד 3 מ"ג/ק"ג/יום מחולק ל-4-2 מנות. המינון מועלה בהדרגתיות עד למינון מקסימלי של 4 מ"ג/ק"ג/יום או 200 מ"ג ביום. יש לתת את התרופה עם אוכל או מיד לאחר הארוחה כדי להפחית את הגירוי לקיבה.

מלוקסיקם

מלוקסיקם ניתן לילדים מגיל שנתיים ומעלה במינון של 0.125 מ"ג/ק"ג באופן פומי (בבליעה) פעם ביום עד מינון מקסימלי של 7.5 מ"ג ביום. לא הוכחה יעילות גבוהה יותר של התרופה בהעלאת המינון מעל 0.125 מ"ג/ק"ג פעם ביום בניסויים קליניים.

סלקוקסיב

סלקוקסיב ניתן לילדים מגיל שנתיים ומעלה: ילדים במשקל 10-25 ק"ג יקבלו מינון של 50 מ"ג פעמיים ביום באופן פומי, ואילו ילדים מעל משקל 25 ק"ג יקבלו מינון של 100 מ"ג פעמיים ביום באופן פומי.

אין מקום לשילוב בין הסוגים השונים של NSAIDs.

1.3 תופעות לוואי

תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים הינן בדרך כלל בעלות סבילות טובה, ובעלות פחות תופעות לוואי בילדים מאשר במבוגרים. בעיות בקיבה הן תופעת הלוואי השכיחה ביותר, בשל פגיעה ברירית הקיבה. יכולים להופיע תסמינים החל מאי נוחות בטנית קלה לאחר לקיחת התרופה, ועד כאבי בטן חריפים ודימום מהקיבה שיכול לגרום לשלשולים בעלי גוון שחור. התיעוד לגבי רעילות למערכת העיכול בשימוש בתרופות אלו בילדים הוא דל, אבל באופן כללי תופעות אלו פחותות בהרבה מאשר אצל מבוגרים. עם זאת, יש

להדריך הורים ומטופלים לקחת את התרופה עם אוכל על מנת להוריד את הסיכון לפגיעה בקיבה. תרופות נוגדות חומצה, אנטגוניסטים לקולטן להיסטמין2, מיזופרוסטול ומעכבי משאבות פרוטונים (PPI) אינן בעלות יעילות ברורה במניעת סיבוכים חמורים במערכת העיכול כתוצאה משימוש ב-NSAIDs בילדים עם דלקת מפרקים כרונית, ואין המלצות רשמיות לשימוש בהן. קיימות גם תופעות לוואי לכבד, שעשויות לגרום לעלייה באנזימי כבד, אך הן זניחות ברוב התרופות ממשפחה זו מלבד אספירין.
תופעות לוואי כלייתיות הינן נדירות, ומתרחשות רק בילדים עם בעיות קודמות בתפקוד הכליות, הלב או הכבד.
במטופלים עם הצורה המערכתית של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות, תרופות - מקרופאגים הפעלת לתסמונת לגרום יכולות (אחרות תרופות גם כמו) NSAIDs הפעלת יתר של מערכת החיסון שעשויה להיות מסכנת חיים.
תרופות אלו יכולות גם להשפיע על קרישת הדם, אך תופעה זו אינה משמעותית קלינית מלבד בילדים בהם כבר יש בעיית קרישה. אספירין היא התרופה הבעייתית יותר מבחינה זו, ולעתים נעשה שימוש בהשפעה זו של התרופה כדי לטפל במחלות בהן יש סיכון מוגבר לתרומבוזות (יצירת קרישי דם פתולוגיים בתוך כלי הדם). במקרים אלו, אספירין במינונים נמוכים הינה תרופת הבחירה. אינדומטצין יכולה להיות שימושית בהורדת חום אצל ילדים עם דלקת מפרקים אידיופטית מערכתית של הילדות שאינם מגיבים לטיפול.

1.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
ניתן להשמש בתרופות ממשפחת NSAIDs עבור כל המחלות הראומטיות של הילדות.

2. ציקלוספורין A

2.1 תיאור
ציקלוספורין A היא תרופה אימונוסופרסיבית, כלומר מדכאת את מערכת החיסון. במקור היא שימשה למניעת דחיית איברים אצל מטופלים שעברו השתלת איברים, אך כיום היא משמשת גם לטיפול במחלות ילדים ראומטיות. היא מעכבת באופן פוטנטי קבוצת תאי דם לבנים בעלי תפקיד חשוב בתגובה החיסונית.

2.2 מינון / דרך מתן התרופה
ניתן לתת את התרופה באמצעות נוזל או גלולות, במינון של 3-5 מ"ג לק"ג ליום ב-2 מנות.

2.3 תופעות לוואי
תופעות הלוואי של תרופה זו הן די נפוצות, במיוחד במינונים גבוהים, ועשויים להגביל את

השימוש בתרופה. הם כוללים נזק לכליה, לחצי דם גבוהים, נזק לכבד, הגדלה של החניכיים, צמיחת שיער על גבי הגוף, בחילות והקאות.
טיפול בציקלוספורין מצריך ביקורי מעקב במרפאה ובדיקות מעבדתיות תקופתיות כדי להעריך את תופעות הלוואי של התרופה. ילדים המטופלים בתרופה חייבים לבדוק לחץ דם באופן סדיר בבית.

2.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
תסמונת הפעלת מקרופאגים.

דרמטומיוזיטיס של הילדות.

3. אימונוגלובולינים תוך-ורידיים (IVIG)

3.1 תיאור
אימונוגלובולין הוא מילה נרדפת לנוגדן. אימונוגלובולינים תוך-ורידיים (IVIG) מופקים ממאגרים גדולים של פלזמה שנאספת ממנות דם של תורמים בריאים. פלזמה היא המרכיב הנוזלי של הדם האנושי. אימונוגלובולינים משמשים לטיפול בילדים שחסרים להם נוגדנים כתוצאה מפגם במערכת החיסון. עם זאת, מנגנון הפעולה שלהם עדיין לא ברור והם כנראה פועלים בצורה שונה במצבים שונים. אימונוגלובולינים הוכיחו יעילות גם במחלות אוטואימוניות (מחלות בהם מערכת החיסון תוקפת את הגוף) ובמחלות ראומטיות מסוימות.

3.2 מינון / דרך מתן התרופה
הם ניתנים בעירוי תוך-ורידי, לפי לוח זמנים שמשתנה בהתאם למחלה.

3.3 תופעות לוואי
תופעות הלוואי נדירות, וכוללות תגובות אנפילקטואידיות (אלרגיות), כאבי שרירים, חום וכאבי ראש במהלך ההזרקה, כאבי ראש והקאות בשל גירוי לא זיהומי של קרומי המוח (מה שרופאים מכנים "מנינגיטיס אספטי", כלומר דלקת של הקרומים המקיפים את המוח) בערך 24 שעות לאחר העירוי.
תופעות לוואי אלו חולפות מעצמן. בחלק מהמטופלים, בעיקר אלו עם מחלת קווסאקי והיפואלבומינמיה, עשוי להופיע לחץ דם נמוך באופן חמור בעת קבלת אימונוגלובולינים. מטופלים אלו צריכים להיות מנוטרים על-ידי צוות מנוסה.
האימונוגלובולינים נקיים מ-HIV, הפטיטיס ומרוב הוירוסים הידועים האחרים.

3.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
מחלת קווסאקי.
דרמטומיוזיטיס של הילדות.

4. קורטיקוסטרואידים

4.1 תיאור
קורטיקוסטרואידים הם קבוצה גדולה חומרים כימיים (הורמונים) שמיוצרים על-ידי הגוף האנושי. אותם חומרים, או חומרים מאוד דומים, יכולים להיות מיוצרים באופן מלאכותי ולשמש לטיפול במצבים שונים, כולל מחלות ראומטיות של הילדות.
הסטרואידים שילדך מקבל כטיפול אינם מאותו סוג בו משתמשים ספורטאים כדי לשפר את ביצועיהם.
השם המלא של הסטרואידים המשמשים לטיפול במחלות דלקתיות הוא גלוקוקורטיקוסטרואידים, או בקיצור קורטיקוסטרואידים. מדובר בתרופות יעילות מאוד שפועלות מהר, וגורמות לדיכוי התהליך הדלקתי באמצעות השפעה מורכבת על התגובה החיסונית של הגוף. בדרך כלל משתמשים בהן כדי להשיג שיפור קליני מהיר במצבו של החולה, לפני שתרופות אחרות שניתנו בשילוב איתן מתחילות להשפיע.
מלבד ההשפעות מדכאות החיסון ונוגדות הדלקת, קורטיקוסטרואידים מעורבים במגוון תהליכים בגוף, למשל התפקוד הלבבי, תגובה למצבי דחק (סטרס), חילוף החומרים של מים, סוכר ושומן, ויסות לחץ הדם וכן השפעות נוספות.
בנוסף להשפעות הטיפוליות, לתרופות אלו תופעות לוואי משמעותיות, שמופיעות בעיקר בטיפול ארוך-טווח עם קורטיקוסטרואידים. חשוב מאוד שהילד יהיה תחת השגחה של רופא המנוסה בטיפול במחלה ומזעור תופעות הלוואי של תרופות אלו.

4.2 מינון / דרך מתן התרופה
ניתן לתת קורטיקוסטרואידים באופן סיסטמי (בבליעה או בהזרקה לוריד) או באופן מקומי (הזרקה למפרק, מריחה על העור או טיפות עיניים במקרה של דלקת הענבייה).
המינון ודרך מתן התרופה נבחרים בהתאם למחלה בה מטפלים, כמו גם חומרת מצבו של החולה. מינונים גבוהים יותר, במיוחד בהזרקה לוריד, הם בעלי השפעה ומהירות גדולים יותר.
טבליות לבליעה קיימות בגדלים שונים ובמינונים שונים. התכשירים השכיחים ביותר בשימוש הם פרדניזון ופרדניזולון.
אין כללים קבועים למינון ולתדירות השימוש.
למתן פעם ביום (בדרך כלל בבוקר), בדרך כלל עד 2 מ"ג/ק"ג/יום לכל היותר (מקסימום 60 מ"ג ליום), או פעם ביומיים יש פחות תופעות לוואי, אך כפי הנראה גם השפעה פחותה מאשר למתן מפוצל פעמיים ביום. לעיתים זוהי צורת המתן הדרושה

להשגת שליטה במחלה. במקרה של מחלה קשה רופאים רבים יבחרו להשתמש במתילפרדניזולון במינון גבוה, הניתן בעירוי לוריד, בדרך כלל פעם ביום במשך מספר ימים עוקבים (עד 30 מ"ג/ק"ג/יום או 1 גרם ליום לכל היותר) במסגרת בית חולים.
לעיתים משתמשים במתן תוך ורידי יומי במינונים קטנים יותר, כאשר יש בעיה בספיגה של הטיפול הפומי.
הזרקת קורטיקוסטרואיד הפועל לטווח ארוך לתוך מפרק מודלק מהווה טיפול בחירה בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות. הקורטיקוסטרואיד הפעיל קשור לחומר גבישי, ולאחר הזרקתו לחלל המפרק הוא מתפשט על שטח פני חלל המפרק ומשתחרר במשך תקופה ארוכה ובכך משיג אפקט נוגד דלקת ארוך טווח.
משך ההשפעה של טיפול זה משתנה מאוד, והוא נע בין מספר שבועות עד מספר חודשים ברב החולים. ניתן להזריק למספר מפרקים בטיפול אחד על-ידי שימוש באלחוש מקומי (משחה או ספריי), בחומרי הרדמה מקומיים, בחומרי הרגעה (מידזולם, אנטונוקס), או הרדמה כללית, כל זאת בהתאם למספר המפרקים בהם יש לטפל ובגיל המטופל.

4.3 תופעות לוואי

לשימוש בסטרואידים שני סוגים עיקריים של תופעות לוואי: האחד נובע משימוש ממושך במינון גבוה והשני נובע מהפסקת הטיפול. כשקורטיקוסטרואידים נלקחים באופן רציף לתקופה שעולה על חודש, אסור להפסיק את השימוש בהם בפתאומיות. הפסקתם באופן פתאומי עלולה לגרום למספר בעיות חמורות הנובעות מחוסר ייצור עצמי של סטרואידים הנובע מכך שהטיפול החיצוני דיכא את ייצור הסטרואידים על-ידי הגוף עצמו. היעילות, כמו גם תופעות הלוואי של הסטרואידים, שונים בכל מטופל וקשה לחזות אותם.
תופעות הלוואי קשורות לרוב למינון ולדרך המתן. למשל, אותו מינון יגרום ליותר תופעות לוואי כשינתן פעמיים ביום בשתי מנות, לעומת מתן במנה אחת בבוקר. תופעת הלוואי העיקרית הנראית לעין היא עליה ניכרת בתיאבון, שגורמת לעליה במשקל ולהופעת סימני מתיחה על העור. חשוב מאוד שהילדים ישמרו על דיאטה מאוזנת דלת מלח, המכילה מעט שומן וסוכרים, ועשירה בסיבים תזונתיים כדי לשמור על המשקל. במקרים של הופעת אקנה (פצעי בגרות) על עור הפנים ניתן לטפל בתכשירים עוריים מקומיים. בעיות בשינה ושינויים במצב הרוח, עם תחושות של עצבנות או רעד, הן תופעות שכיחות. בשימוש ארוך טווח בסטרואידים יש עיכוב בגדילה. על מנת להמנע מתופעת לוואי זו שיכולה להיות משמעותית בילדים, רופאים מעדיפים להשתמש בקורטיקוסטרואידים למשך התקופה הקצרה ביותר האפשרית ובמינון הנמוך ביותר. מינון נמוך מ-0.2 מ"ג/ק"ג/יום (או מינון מקסימלי של 10 מ"ג ביום, מה שנמוך יותר) ככל הנראה לא גורם להפרעות בגדילה.
יכולת ההגנה של הגוף מפני זיהומים עלולה אף היא להשתנות, דבר שגורם לזיהומים להיות תדירים וקשים יותר בהתאם לדרגת הדיכוי החיסוני. חשוב מאד לעדכן את הרופא במקרה שהילד מפתח סימנים של אבעבועות רוח, או אם היה במגע עם ילד שחלה

לאחרונה במחלה זו, כיון שמהלך אבעבועות רוח בילדים המקבלים טיפול מדכא חיסון נוטה להיות קשה.
על פי מצב הילד, ניתן לתת זריקות המכילות נוגדנים נגד הנגיף הגורם לאבעבועות, או שאפשר לטפל בטיפול אנטיביוטי כ נגד הנגיף.
רוב תופעות הלוואי יתגלו במעקב צמוד במהלך הטיפול. הן כוללות בעיקר: אובדן מסת עצם, דבר שגורם לעצמות להפוך חלשות יותר ונוטות יותר לשברים (דלדול עצם - אוסטאופורוזיס). ניתן לגלות ולעקוב אחר אוסטאופורוזיס באמצעות טכניקה מיוחדת שבה בודקים את צפיפות העצם. צריכה מספקת של סידן (כ- 1000 מ"ג ליום) יחד עם ויטמין D יכולה להועיל בהאטת התהליך שמוביל לדלדול העצם.
תופעות לוואי עיניות כוללות קטרקט (עכירות העדשה) ועליה בלחץ התוך עיני (גלאוקומה). אם הילד מפתח יתר לחץ דם, חשוב להתחיל בדיאטה דלת מלח. עלולה להתרחש גם עליה ברמות הסוכר בדם, דבר שגורם להופעת סכרת הנגרמת על ידי סטרואידים. במקרים אלה נחוצה שמירה על תזונה דלה בשומנים וסוכרים.
הזרקות סטרואידים לתוך המפרק בדרך כלל לא גורמות לתופעות לוואי. קיים סיכון לדליפה של התרופה שעשויה לגרום לאטרופיה (דלדול) מקומית של העור או קלצינוזיס (שקיעת סידן בסביבת ההזרקה). הסיכון לפתח זיהום כתוצאה מהזרקת סטרואידים למפרק הוא ככל הנראה נמוך מאוד (בערך 1 מתוך 10,000 הזרקות תוך-מפרקיות כאשר מבוצעות בידי רופא מנוסה).

4.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
ניתן להשתמש בקורטיקוסטרואידים עבור כל המחלות הראומטיות של הילדות. בדרך כלל משתמשים בהם למשך התקופה הקצרה ביותר שניתן, ובמינונים הנמוכים ביותר.

5. אזתיופרין

5.1 תיאור
אזתיופרין הינה תרופה המדכאת את מערכת החיסון.
היא פועלת על-ידי עיכוב יצירת DNA, שהוא תהליך חיוני לתא על מנת להתחלק. דיכוי פעולת מערכת החיסון מתבצע בשל השפעת התרופה על גדילה של אוכלוסיית תאים לבנים מסוג מסוים (לימפוציטים).

5.2 מינון / דרך מתן התרופה
התרופה ניתנת דרך הפה במינון של 2-3 מ"ג/ק"ג/יום, עד מינון מקסימלי של 150 מ"ג ביום.

5.3 תופעות לוואי
למרות שאזתיופרין בדרך כלל בעלת סבילות טובה יותר מאשר ציקלופוספאמיד, יכולות להיות לה כמה תופעות לוואי שמצריכות מעקב צמוד. פגיעה במערכת העיכול (כיבים בפה, בחילות, הקאות, שלשולים וכאב ברום הבטן) אינה שכיחה. פגיעה בכבד אפשרית אך נדירה. ירידה במספר תאי הדם הלבנים (לויקופניה) עלולה להתרחש והיא תלוית מינון ברוב המקרים. פחות שכיח לראות ירידה במספר תאי הדם האדומים או הטסיות. כ-10% מהמטופלים מצויים בסיכון מוגבר לסיבוכים המטולוגיים (ציטופניה, או ירידה בתאי הדם הלבנים, תאי הדם האדומים או הטסיות) בשל פגם גנטי אפשרי (חסר חלקי באנזים TPMT). ניתן לערוך בדיקה גנטית לפני תחילת הטיפול בתרופה, ולבדוק את ספירות תאי הדם 7 עד 10 ימים לאחר תחילת הטיפול ולאחר מכן באופן קבוע פעם בחודש או חודשיים.
באופן תאורטי, לשימוש בטווח ארוך באזתיופרין יש קשר לעליה בסיכון להופעת סרטן. עד כה לא הוכח קשר ודאי.
כמו בשימוש בתרופות מדכאות חיסון אחרות, הטיפול חושף את החולה לסיכון רב יותר ללקות בזיהומים שונים. זיהום בהרפס זוסטר נראה בשכיחות גבוהה יותר במטופלים באזתיופרין.

5.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
זאבת אדמנתית מערכתית של הילדות.
כמה מחלות וסקוליטיס מערכתיות של הילדות.

6. ציקלופוספאמיד

6.1 תיאור
ציקלופוספאמיד הינה תרופה אימונוסופרסיבית שמורידה את התגובה הדלקתית ומדכאת -את מערכת החיסון. היא פועלת על-ידי הפרעה לשכפול תאים עקב שינוי ביצירת ה לימפוציטים .מרובות חלוקות שמבצעים ושיער מעי ,דם בתאי בעיקר פוגעת ולכן ,DNA (סוג של תאי דם לבנים) רגישים במיוחד לפעולת התרופה, והשינוי בתפקודם ומספרם מסביר את הדיכוי בפעילות מערכת החיסון. ציקלופוספאמיד משמש גם לטיפול בסוגים שונים של סרטן. במחלות ראומטיות הטיפול בתרופה מבוצע לסירוגין, כאשר תופעות הלוואי בחולים אלה פחותות מאלו שנראות בחולי סרטן.

6.2 מינון / דרך מתן התרופה
ציקלופוספאמיד ניתן דרך הפה (2-1 מ"ג/ק"ג/יום) או באופן שכיח יותר דרך הוריד (בדרך כלל פעם בחודש בהזרקה של 1.0-0.5 גרם/מ"ר למשך 6 חודשים ואז 2 הזרקות כל 3 חודשים, או לחלופין הזרקות של 500 מ"ג/מ"ר כל שבועיים עד 6 עירויים בסך

הכל).

6.3 תופעות לוואי
התרופה מפחיתה את חיסוניות הגוף במידה גדולה ויש לה מספר תופעות לוואי שמצריכות מעקב צמוד באמצעות בדיקות מעבדה. תופעות הלוואי השכיחות ביותר הן בחילות והקאות. בנוסף, השיער הופך לדליל יותר, אך זו תופעה הפיכה.
עלולה להתרחש ירידה חדה במספר כדוריות הדם הלבנות והטסיות, דבר הדורש הפחתה במינון התרופה או הפסקתה באופן זמני.
עלולים להתרחש גם שינויים בשלפוחית (הופעת דם בשתן), אך התופעה שכיחה יותר בטיפול פומי מדי יום מאשר במתן תוך ורידי אחת לחודש. על מנת למנוע תופעה זו, על המטופל לשתות כמויות גדולות של מים. טיפול ארוך טווח מעלה את הסיכון לחוסר פוריות ולהופעת גידולים סרטניים. סיבוכים אלו תלויים בכמות המצטברת של התרופה שנלקחה במהלך השנים.
ציקלופוספאמיד מפחית את מנגנוני ההגנה של מערכת החיסון ולכן מעלה את הסיכון לזיהומים, בעיקר כאשר הוא ניתן יחד עם תרופות אחרות בעלות השפעה מדכאת על מערכת החיסון (כמו קורטיקוסטרואידים במינון גבוה).

6.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
זאבת אדמנתית מערכתית של הילדות.
כמה מחלות וסקוליטיס מערכתיות של הילדות.

7. מטוטרקסט

7.1 תיאור
מטוטרקסט היא תרופה שמשמשת לטיפול במחלות ילדים ראומטיות שונות מזה שנים רבות. היא פותחה במקור כתרופה נגד סרטן בשל יכולתה להאט את קצב החלוקה של תאים (פרוליפרציה).
עם זאת, השפעה זו משמעותית רק במינונים גבוהים יותר. במינונים נמוכים ובשימוש לסירוגין התרופה כפי שמשתמשים בה במחלות ראומטיות, למטוטרקסט יש השפעות נוגדות דלקת דרך מנגנונים אחרים. כאשר התרופה ניתנת במינון נמוך, רוב תופעות הלוואי להן גורמת התרופה במינון גבוה לא באות לידי ביטוי או שקל לגלות ולטפל בהן.

7.2 מינון / דרך מתן
מטוטרקסט ניתנת בשתי צורות עיקריות: בטבליות ובנוזל להזרקה. התרופה ניתנת פעם בשבוע, באותו יום כל שבוע. המינון הרגיל הוא 15-10 מ"ג/מ"ר/שבוע (בדרך כלל עד

20 מ"ג/שבוע לכל היותר). תוספת של חומצה פולית או פולינית 24 שעות לאחר מתן מטוטרקסט מורידה את השכיחות של כמה מתופעות הלוואי.
דרך מתן התרופה, כמו גם מינונה, נבחרים על-ידי הרופא המטפל בהתאם למצבו של כל חולה.
הטבליות נספגות טוב יותר כאשר הן נלקחות לפני הארוחה, עדיף בליווי מים. ניתן להזריק את התרופה מתחת לעור, בדומה לדרך בה מזריקים אינסולין בחולי סוכרת, אך ניתן להזריק אותה גם לשריר או לעתים נדירות לתוך הוריד.
יתרון הזריקות הוא בספיגה טובה יותר ובכך שלרוב הן גורמות לפחות תופעות במערכת העיכול. בדרך כלל הטיפול במטוטרקסט הוא ארוך טווח, ויכול להמשך מספר שנים. רוב הרופאים ממליצים להמשיך את הטיפול לפחות 12-6 חודשים לאחר שהמחלה נכנסה להפוגה.

7.3 תופעות לוואי
רוב הילדים המטופלים בתרופה זו סובלים ממעט מאוד תופעות לוואי. תופעות אלו כוללות בחילות וכאבי בטן. ניתן להפחית אותן על-ידי נטילת התרופה בלילה. בדרך כלל המטופלים יקבלו גם חומצה פולית כדי למנוע תופעות לוואי אלה.
לעיתים שימוש בתרופות הפועלות נגד הקאות לפני ואחרי נטילת מטוטרקסט, ו/או שינוי צורת הלקיחה של התרופה לזריקות, יכולים לעזור בהפחתת תופעות הלוואי. תופעות לוואי נוספות הן כיבים בפה, ולעתים נדירות יותר פריחה עורית. שיעול ובעיות נשימה הן תופעות לוואי נדירות בילדים. ההשפעה על מספר כדוריות הדם, אם קיימת, היא בדרך כלל קלה מאוד. נזק ארוך טווח לכבד (הצטלקות של הכבד) נדירה מאוד בילדים, בשל העדר גורמים אחרים המזיקים לכבד (כמו צריכת אלכוהול).
הטיפול במטוטרקסט בדרך כלל מופסק כאשר רואים עליה באנזימי כבד, ולאחר מכן מחודש כאשר האנזימים חוזרים לנורמה. בשל עובדה זו יש לבצע מעקב של בדיקות דם לחולים במהלך תקופת הטיפול בתרופה. הסיכון לזיהומים בדרך כלל לא מוגבר בילדים המטופלים במטוטרקסט.
אם ילדך בגיל העשרה, ישנם שיקולים נוספים בעלי חשיבות. יש להמנע לחלוטין משתיית אלכוהול, משום שהיא יכולה להגביר את הנזק לכבד כתוצאה משימוש במטוטרקסט.
התרופה יכולה לפגוע בעובר, לכן חשוב מאוד להשתמש באמצעי מניעה עם תחילת הפעילות המינית.

7.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות.
דרמטומיוזיטיס של הילדות.
זאבת אדמנתית מערכתית של הילדות.
סקלרודרמה ממוקמת.

8. לפלונומיד

8.1 תיאור
לפלונומיד הינה אופציה חלופית עבור מטופלים שלא מגיבים למטוטרקסט או שסובלים מתופעות הלוואי שלה. עם זאת, עדיין לא קיים מספיק ניסיון לגבי השימוש בתרופה בדלקת מפרקים של ילדים והיא לא מאושרת לשימוש בדלקת מפרקים אידיופטית של הילדות על-ידי הרשויות הרגולטוריות.

8.2 מינון / דרך מתן
ילדים ששוקלים פחות מ-20 ק"ג יקבלו 100 מ"ג של לפלונומיד דרך הפה ביום הראשון, ולאחר מכן מינון אחזקה של 10 מ"ג פעם ביומיים. ילדים במשקל 40-20 ק"ג יקבלו 100 מ"ג של לפלונומיד ביומיים הראשונים, ולאחר מכן מינון אחזקה של 10 מ"ג כל יום. ילדים ששוקלים מעל 40 ק"ג יקבלו 100 מ"ג של לפלונומיד במשך שלושה ימים, ולאחר מכן מינון אחזקה של 20 מ"ג ביום.
משום שלפלונומיד הינה תרופה טרטוגנית (יכולה לגרום למומים בעובר), נשים צעירות בעלות פוטנציאל להרות חייבות לעבור בדיקת הריון שתוצאתה שלילית לפני תחילת השימוש בתרופה, ולהשתמש באמצעי מניעה מתאימים במהלך השימוש.

8.3 תופעות לוואי
תופעות הלוואי העיקריות הן שלשולים, בחילות והקאות. במקרים של הרעלה מהתרופה, יש צורך בטיפול בכולסטיראמין תחת פיקוח רפואי.

8.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות (אם כי התרופה אינה מאושרת לשימוש במחלה).

9. הידרוקסיכלורוקווין

9.1 תיאור
הידרוקסיכלורוקווין פותחה במקור לטיפול במלריה. הוכח שהיא מעכבת תהליכים מסוימים הקשורים בדלקת.

9.2 מינון / דרך מתן התרופה
התרופה ניתנת פעם ביום בבליעה, במינון עד 7 מ"ג/ק"ג/יום, עם האוכל או בליווי כוס

חלב.

9.3 תופעות לוואי
הידרוקסיכלורוקווין היא בדרך כלל תרופה בעלת סבילות טובה. עשויות להופיע תופעות לוואי במערכת העיכול, בעיקר בחילות, אבל הן בדרך כלל לא קשות. הבעיה העיקרית היא רעילות לעיניים. התרופה מצטברת בחלק של העין שנקרא רשתית, ונשארת שם במשך זמן רב לאחר הפסקת התרופה.
תופעות אלו בעין הינן נדירות אך עשויות לגרום לעיוורון, אפילו לאחר הפסקת התרופה. עם זאת, חשוב לזכור שבמינונים הנמוכים בהם משתמשים בתרופה כיום התופעות העיניות נדירות ביותר.
גילוי מוקדם של סיבוך זה מונע את אובדן הראיה, אם התרופה מופסקת בזמן. יש לבצע בדיקות עיניים תקופתיות, למרות שקיים ספק לגבי נחיצות ותדירות הביקורות הנדרשות, כאשר התרופה ניתנת במינון נמוך כפי שמקובל בטיפול במחלות ראומטיות.

9.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
דרמטומיוזיטיס של הילדות
זאבת אדמנתית מערכתית של הילדות

10. סולפסלזין

10.1 תיאור
תרופה זו היא שילוב של אנטיביוטיקה יחד עם חומר נוגד דלקת. התרופה נוצרה לפני שנים רבות כאשר עדיין האמינו שדלקת מפרקים שיגרונית של מבוגרים הינה מחלה זיהומית. למרות שהמחשבה שגרמה לשימוש בהן הוכחה כמוטעית, סולפסלזין הוכחה כיעילה בטיפול בסוגים שונים של דלקות מפרקים, כמו גם בטיפול במחלות מעי דלקתיות כרוניות.

10.2 מינון / דרך מתן התרופה
סולפסלזין ניתנת דרך הפה במינון 50 מ"ג/ק"ג/יום, עד מינון מקסימלי של 2 גרם ביום.

10.3 תופעות לוואי
תופעות הלוואי אינן נדירות ודורשות ביצוע בדיקות תקופתיות. הן כוללות בעיות הקשורות למערכת העיכול (חוסר תאבון, הקאות, בחילות, שלשולים), תגובה אלרגית מלווה בפריחה, עליה באנזימי כבד, ירידה במספר תאי הדם, ירידה בריכוז האימונוגלובולינים

(נוגדנים).
אסור לתת תרופה זו לחולים בצורה המערכתית של דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות או לחולים בזאבת אדמנתית מערכתית של הילדות, משום שהיא יכולה לגרום להתלקחות חמורה של מחלות אלו או לתסמונת הפעלת מקרופאגים.

10.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
דלקת מפרקים אידיופטית של הילדות (בעיקר הצורה המופיעה עם אנטזיטיס, ולא הצורה המערכתית).

11. קולכיצין

11.1 תיאור
קולכיצין היא תרופה המוכרת מזה דורות. היא מופקת מזרעים יבשים של כולכיציום, פרח ממשפחת הסתוונית. חומר זה עוצר את פעולתם של תאי הדם הלבנים ועל-ידי כך בולם את התהליך הדלקתי.

11.2 מינון / דרך מתן התרופה
התרופה ניתנת דרך הפה, בדרך כלל עד 1.5-1 מ"ג ביום. בחלק מהמקרים עשוי להיות צורך במינונים גבוהים יותר (2 או 2.5 מ"ג ביום). במקרים נדירים ביותר, של עמידות לטיפול, התרופה ניתנת לתוך הוריד.

11.3 תופעות לוואי
רוב תופעות הלוואי קשורות למערכת העיכול. שלשולים, בחילות, הקאות ולעתים כאבי בטן - כולם לעיתים מוטבים על-ידי תזונה שאינה מכילה לקטוז (ללא חלב ומוצריו).
תופעות לוואי אלה מגיבות להפחתה זמנית במינון התרופה.
לאחר היעלמות תסמינים אלה, נעשה ניסיון לעלות במינון בצורה הדרגתית עד הגעה למינון המקורי. עלולה להופיע ירידה במספר תאי הדם הלבנים, ולכן יש לבצע ספירת דם באופן תקופתי קבוע.
בחולים עם בעיות בתפקוד הכבד או הכליות עלולה להופיע חולשת שרירים (מיופתיה). התופעה מפסיקה מיידית לאחר הפסקת השימוש בתרופה.
תופעת לוואי נדירה נוספת היא הופעת שינויים בעצבים הפריפרים (נוירופתיה). במקרים נדירים אלה ההתאוששות עלולה להיות איטית יותר. לעתים יופיעו פריחה והקרחה.
תופעות לוואי קשות עשויות להופיע רק לאחר נטילת כמות גדולה של התרופה. הטיפול במצב של הרעלת קולכיצין דורש התערבות רפואית. לרוב ההתאוששות הדרגתית, אך במקרים מסוימים המצב יכול להיות קטלני. לכן על ההורים לוודא שהתרופה אינה

נמצאת בהישג ידם של ילדים קטנים. הטיפול בכולכיצין בקדחת ים תיכונית נמשך גם בנשים הרות לאחר התייעצות עם רופא נשים.

11.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות

קדחת ים תיכונית משפחתית.
מחלות דלקתיות עצמיות (אוטו-אינפלמטוריות) אחרות, כולל פריקרדיטיס (דלקת בקרום הלב) חוזרת.

12. מיקופנולט מופטיל

12.1 תיאור

בחלק מהמחלות הראומטיות של הילדות, מערכת החיסון נמצאת בהפעלת יתר.
מיקופנולט מופטיל מעכבת את התרבות התאים הלימפוציטיים מסוג B ו-T (אלו תאי דם לבנים מסוימים), או במילים אחרות, מורידה את קצב החלוקה של תאים מסוימים במערכת החיסון. עיכוב זה מסביר את יעילות התרופה, ולוקח לו מספר שבועות להכנס לפעולה.

12.2 מינון / דרך מתן התרופה

ניתן לתת את התרופה בטבליות או באבקה להמסה, במינון של 1-3 גרם ביום. מומלץ לקחת את התרופה בין הארוחות, משום שאכילה יכול להפריע לספיגה של החומר הפעיל בתרופה. אם מדלגים על מנה של התרופה, אין לקחת מנה כפולה בפעם הבאה. יש לאחסן את התרופה בחפיסה המקורית, סגורה היטב. באופן אידיאלי, יש לבדוק את ריכוזי התרופה בדם בשלבים שונים באמצעות מספר בדיקות דם באותו יום. כך ניתן להתאים את המינון לכל מטופל באופן אישי.

12.3 תופעות לוואי

תופעת הלוואי הנפוצה ביותר היא אי נוחות בטנית, שמופיעה ב-10-30% מהמקרים, במיוחד בתחילת הטיפול. עשויים להופיע שלשולים, בחילות, הקאות או עצירות. אם תופעות אלו ממשיכות, ניתן לשקול הפחתה של המינון או החלפה לתרופה דומה (מיפורטיק). התרופה יכולה לגרום לירידה במספר תאי הדם הלבנים ו/או הטסיות, לכן יש להיות במעקב חודשי. אם תופעה זו מופיעה, יש להפסיק לקחת את התרופה באופן זמני.
התרופה יכולה לגרום לסיכון מוגבר לזיהומים. תרופות שמדכאות את מערכת החיסון יכולות להפריע לתגובה הטבעית של הגוף לחיסונים חיים. לפיכך, מומלץ שילדך לא יקבל חיסונים חיים כמו החיסון לחצבת בעת השימוש בתרופה. יש להתייעץ עם רופא

לפני מתן חיסונים ולפני טיולים בחו"ל. יש להמנע מהריון במהלך הטיפול במיקופנולט מופטיל.
יש לבצע בדיקות קליניות שגרתיות (חודשיות) ובדיקות דם ושתן על מנת לגלות ולהגיב בזמן לתופעות הלוואי האפשריות.

12.4 התוויות עיקריות למחלות ראומטיות של הילדות
זאבת אדמנתית מערכתית של הילדות.

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 בעליה 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 העירויים 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, המכוונת נגד מולקולה T. מסוג לימפוציטים שנקראים לבנים דם תאי להפעלת החשובה (CTL4Ig), כיום 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 רקומבינננטית (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.

14. תרופות חדשות בפיתוח

תרופות חדשות מצויות בפיתוח של חברות התרופות וחוקרים קליניים ששייכים לארגונים מעורבים PRCSG-ו PRINTO הארגונים .(www.prcsg.com) PRCSG-ו PRINTO בכתיבת פרוטוקולים, טפסי דיווח מקרה, איסוף נתונים, ניתוח נתונים ודיווח נתונים בספרות המדעית.

לפני שרופאך יכול לרשום לך תרופה חדשה, היא חייבת להחקר היטב בניסויים קליניים על מנת להעריך את בטיחותה ואת יכולתה לטפל בחולים. באופן כללי, פיתוח תרופות בילדים מגיע לאחר הפיתוח במבוגרים, כך שתרופות מסוימות קיימות בשוק רק עבור מבוגרים בשלב זה. ככל שכמות התרופות הזמינות עולה, השימוש בתרופות שלא על-פי ההתוויה הרשומה צריך לפחות. תוכלו לעזור לפיתוח תרופות חדשות על-ידי השתתפות בניסוי קליני.

ניתן למצוא מידע נוסף באתרים הבאים:

PRINTO www.paediatric-rheumatology.printo.itwww.printo.it

PRCSG www.prcsg.org

מידע לגבי ניסויים קליניים המבוצעים כיום:

www.clinicaltrialsregister.eu/

www.clinicaltrials.gov

תכנונים מוסכמים לפיתוח תרופות חדשות עבור ילדים באירופה:

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129

תרופות מאושרות לשימוש בילדים:

www.ema.europa.eu

http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov