

לופוס והיריון בעידן הקורונה

פרופ' מרב לידר

מנהלת היחידה הראומטולוגית במרכז הרפואי שיבא

לופוס היא אחת המחלות האוטואימוניות השכיחות ביותר בנשים צעירות (15-45 שנים) ועל כן היא מעוררת שאלות רבות הקשורות לפיריון ולהיריון. למרות המורכבות של היריונות בחולות לופוס והסיכונים הטמונים לאם ולעובר, הרי שמרבית חולות הלופוס עוברות היריון ולידה בשלום עם הכנה וטיפול מתאימים. נקדים ונאמר, כל היריון הוא אתגר לאישה. מערכת החיסון של האם משתנה במהלך ההיריון על מנת להבטיח את הישרדות העובר.

מערכת החיסון התאית נחלשת, רמות הנוגדנים עולות, וחלבונים שונים שמטרתם לדכא את תפקוד הלימפוציטים, מתרבים. נפח הדם של האישה ההרה עולה ב- 30-50% במהלך ההיריון ואישה עם מחלת לב או כליות, כפי שקיימת בחלק מחולות הלופוס, עשויה לסבול מהנפח המוגבר בכלי הדם. עבודת הסינון של הכליות עולה ב- 50% ונשים עם פגיעה כלייתית מוקדמת עלולות להפריש כמויות חלבון הולכות וגוברות בשתן במהלך השליש השני והשלישי. הסיכון לקרישי דם עולה פי 5 בהיריון גם בנשים בריאות ורמת ההמוגלובין נוטה לרדת עקב דילול נפח הדם. כמוכן נשים עם תסמונת הנוגדנים האנטי-פוספוליפידים שגם כך מועדות לפתח קרישים נמצאות בסיכון מוגבר עוד יותר ונשים הסובלות מאנמיה על רקע המחלה אוטואימונית, יסבלו עוד יותר מהאנמיה הנלווית להיריון עצמו.

בעבודה שסקרה את המחקרים שפורסמו בנושא היריון ולידה בחולות לופוס משנת 2017 לשנת 2019, שבה השוו תוצאי ההיריון בקרוב ל- 10,000 נשים חולות למעל 8 מיליון נשים בריאות, נמצאו ההבדלים הבאים:

רעלת היריון היתה שכיחה פי 3.3 בחולות לופוס לעומת נשים בריאות. הביטוי הקליני של טרום - רעלת הוא כאבי ראש עם עליית לחץ דם, הפרשת חלבון בשתן, הופעת בצקות והחמרה בתפקוד הכליות. ברעלת חלה התדרדרות נוספת והנשים מתחילות לפרס על רקע עליית הלחץ התוך מוחי.

קיים קושי להבדיל ברמה הקלינית בין מצבי טרום רעלת לבין התלקחות של מחלת הלופוס ועל כן חולות לופוס צריכות להיות במעקב של מרפאות היריון בסיכון המקיימות שיתוף פעולה רציף עם יחידות ראומטולוגיות האמונות על המעקב והטיפול בנשים עם מחלות אוטואימוניות. נשים עם לופוס סבלו מיותר אובדן עוברים (סיכון פי 7.5), הפלות (פי 4.7) וניתוחים קיסריים עקב סיבוכים (פי 1.38).

העוברים של חולות הלופוס נולדו מוקדם יותר מעוברים של נשים בריאות (סיכון פי 2.3), הם היו קטנים לגיל ההיריון (סיכון לעובר קטן היה גדול פי 2.5 לעומת נשים בריאות) ומשקל הלידה שלהם היה נמוך (סיכון פי 4.78).

ציוני ה- APGAR של התינוקות שנולדו לחולות לופוס היו נמוכים יותר משל הציונים בנשים בריאות וגם הצורך בטיפול נמרץ לאחר הלידה היה גבוה יותר.

מהן הדרכים בהם ניתן לווסת את המחלה ולשפר את הסטטיסטיקות המדיאגות שפורטו בנוגע להשפעת המחלה על האם והעובר?

באופן אידיאלי, כל חולת לופוס צריכה לתכנן היריון רק לאחר הערכה מקדימה. במסגרת הערכה זו מעריכים אם המחלה פגעה בתפקוד איברים שונים, ובעיקר לב וכליות, כפי שהוזכר לעיל. בנוסף בודקים מה דרגת פעילות המחלה, מהם סוגי הנוגדנים הקיימים ומהן התרופות שהאישה נוטלת לשם איזון מחלתה.

באופן נדיר ובמצבי קיצון, בנשים עם פגיעה משמעותית בתפקוד הלב, בנוכחות יתר לחץ דם ריאתי, מחלת ריאות נרחבת או פגיעה ניכרת בתפקוד הכליות, יומלץ לאישה להימנע מהיריון עצמי. במקרים אלו לרב ניתן לאשר לאישה לקבל טיפול הורמונלי מותאם לשם שאיבת ביציות ופניה להליך של פונדקאות.

תכנון היריון בזמן יציבות קלינית של המחלה מהווה נקודת מוצא אופטימלית לשם שמירה על בריאות האם וקבלת תוצאות מיטביות בילוד. נשים שסבלו ממחלה פעילה בחצי השנה שקדמה להיריון נמצאות בסיכון פי 4 לאובדן היריון ולהתלקחות נוספת במהלך ההיריון עצמו. נשים עם פעילות מחלה גבוהה הנזקקות לטיפול בסטרואידים במינונים בינוניים וגבוהים ועם רמות גבוהות של נוגדנים ל-DNA, רמות משלים נמוכות וטסיות נמוכות – נמצאות בסיכון הריוני גבוה.

לקראת היריון יש לוודא כי התרופות הניתנות למטופלת חיוניות ומתאימות להיריון. חלק מהתרופות הניתנות לחולת לופוס (מתוטרקסט וסלספט למשל) אסורות במהלך היריון ויש להפסיקן לקראת היריון מתוכנן. אם נדרש טיפול תרופתי בהיריון – ניתן להמיר תרופות אלו בתרופות בעלות פוטנציאל נזק נמוך כאימורן למשל.

ככלל, פלקווניל, שהיא תרופה מומלצת לכל חולת לופוס למעט במקרים של תופעות לוואי, בטוחה ומומלצת גם במהלך ההיריון. תרופה זו שומרת על היציבות הקלינית של האם ושל היילוד. הסיכון ללידה מוקדמת או ללידה של עובר קטן לגיל ההיריון נמוכה יותר במטופלות בפלקווניל והסיכון לפתח חסמי הולכה על רקע נוגדנים, כפי שיפורט בהמשך, נמוך משמעותית. הערכה של נוגדנים עצמיים מסייעת לקבוע את הסיכון בהיריון עצמו ועשויה להכתיב צורך במעקב ספציפי וטיפול תרופתי נוסף.

כל חולת לופוס צריכה לעבור הערכה לקיום נוגדני אנטי-פוספוליפיד ונוגדנים מסוג anti-RO/SSA ו-anti-La/SSB.

נוגדני אנטי-פוספוליפיד קשורים באירועי קרישה בזמן ההיריון, הפלות חוזרות, אובדן עוברים ולידות מוקדמות במשקל נמוך. נשים עם נוגדנים מסוג זה נדרשות לטיפול נוגד קרישה מותאם במהלך ההיריון ולמשך 6-12 שבועות לאחר סיומו. כמובן שנשים עם נוגדני אנטי-פוספוליפיד שסבלו מאירוע של קריש דם שלא בזמן היריון, נדרשות להמשיך בטיפול נוגד קרישה באופן קבוע מבלי להפסיקו.

נוגדני anti Ro ו-anti LA עוברים את השליה ועלולים לגרום להפרעות הולכה בלב העובר ולתסמונת של לופוס בילוד. הנשים הנושאות נוגדנים מסוג זה נדרש מעקב של אקו לב עובר החל משבוע 16 להיריון.

תרופות בזמן היריון והנקה:

ככלל מומלץ להימנע מתרופות מסוג NSAIDs (וולטרן, ארקוקסיה, אדביל ועוד תרופות רבות ממשפחה זו) במהלך היריון ובפרט בשליש הראשון והשלישי. באשר להנקה – הרי שרמתם בחלב אם נמוכה וניתן להניק עם חלקם הגדול אלא במקרים של עובר פג, סובל מצהבת או בעל נטיה לדמם.

סטרואידים – כשהטיפול ניתן על מנת לשלוט במחלה באם בזמן ההיריון, הטיפול המומלץ הינו פרדניזון שעובר בכמות נמוכה את השליה. לעומת זאת, אם המטרה לטפל בעובר (למשל במצבים של זיהוי חסם הולכה במעקב של אקו לב עובר), הרי שיש לתת סטרואידים מסוג אחר, דקסקורט למשל, העוברים בקלות את השליה. בנשים מניקות הנדרשות למינון פרדניזון גבוה מ- 20 מ"ג ליום, מומלץ לדחות את ההנקה ל- 4 שעות אחרי מנת הסטרואידים האחרונה שניטלה.

פלקווניל – תרופה זו ששמה עלה לכותרות לאחרונה כשנחשבה כתרופה יעילה כנגד קורונה, נמצאת בשימוש בחולים עם מחלות אוטואימוניות רבות ובלופוס בפרט. מומלץ לשלב את התרופה בפרוטוקול הטיפול בהיריון היות והיא קשורה בהפחתת הסיכון להתקלחות, בשיפור במדדים העובריים והפחתת הסיכון לתסמונת לופוס ביילוד וחשוב מכל, בהפחתה משמעותית של הסיכון לחסם הולכה בלב הילוד בנשים עם נוגדנים חיוביים כמפורט לעיל. התרופה מופרשת בכמות מזערית לחלב אם ואין מניעה להניק כשנוטלים אותה.

אימורן, ציקלוספורין וטקרולימוס נחשבות בטוחות יחסית בהיריון ויש לשקול הוספה שלהן במקרים של מחלה פעילה הדורשת מינוני סטרואידים גבוהים.

מחלתן של חולות לופוס הנזקקות לטיפול IVF עלולה להתקלח עקב הגירוי ההורמונלי הנדרש לתהליך. ככל, התלקחויות מעין אלה מגיבות היטב לטיפול תרופתי מותאם.

נשים הנושאות נוגדנים כנגד פוספוליפידיים לרב מקבלות טיפול מונע קרישה כבר בשלב הטיפוליים ההורמונליים המקדימים, טרום ההיריון, וממשיכות אותו במהלך ההיריון וכאמור עוד 6-12 שבועות לאחר סיומו.

לסיכום:

המעקב אחר חולות לופוס והטיפול בהן בשנות הפיריון שלהן הוא מאתגר ומתגמל בו זמנית. עקרונות הטיפול כוללים הערכה של ביטויי המחלה, זיהוי האיברים בהם יש נזק כרוני שעלול להחמיר במהלך ההיריון, יעוץ לגבי מועד מתאים להרות לאחר ייצוב המחלה על תרופות הנחשבות בעלות סיכון נמוך לעובר והערכת גורמי הסיכון לסיבוכים כמחלת כליה, נוגדני אנטי-פוספוליפיד, נוגדני anti RO/SS-A ו-anti LA/SS-B. תכנון זהיר וטיפול מתאים מאפשר למרבית חולות הלופוס לעבור הריון וללדת בשלום.

ובעידן הקורונה, יש לזכור כי חולי לופוס הם פוטנציאלית בסיכון גבוה יותר מהאוכלוסיה הכללית להדבק במחלות זיהומיות ולפתח תסמינים קשים יותר.

SARS-COV2

הוא נגיף של דרכי הנשימה הגורם למחלת הקורונה. תסמיני המחלה מופיעים בממוצע 2-14 יום אחר החשיפה וכוללים את הביטויים הבאים:

חום, שיעול יבש, קוצר נשימה, כאבי שרירים ומפרקים, נזלת, כאבי גרון וראש, נזלת ואובדן של חוש הטעם והריח. נוסף על כל אלה הנדבקים סובלים מתשישות קיצונית. קיימת חפיפה בין תסמיני הזיהום בנגיף לבין תסמיני ההתלקחות של מחלת הלופוס. תשישות היא אחד הביטויים העיקריים של המחלה. ולכן בחולה לופוס המפתח תסמינים כנ"ל, יש לבדוק אם מדובר בזיהום בקורונה או התלקחות של מחלת הבסיס האוטואימונית.

יש לזכור כי הטיפולים התרופתיים הניתנים ללופוס עשויים לעלות הסיכון להדבק ולפתח מחלת קורונה קשה יותר. הדבר נכון בעיקר בחולים המקבלים מינונים גבוהים של סטרואידים ותרופות מדכאות חיסון נוספות כאימורן או מתטרקסט. להבדיל, טיפול בפלקווניל, הגם שככל הנראה לא מסייע להגן מפני קורונה כפי שסברו בתחילת המגיפה, הרי שאינו מעלה את הסיכון ללקות בקורונה היות והוא אינו גורם לדיכוי חיסוני.

בשנים האחרונות הולך וגובר השימוש בבנליסטה להקלת תסמינים של תשישות, כאבי מפרקים ופריחות בחולי לופוס. התרופה נחשבת בטוחה יחסית בשיגרה ואין לעת עתה נתונים כי המטופלים בה לוקים בשכיחות גבוהה יותר בקורונה.

להבדיל, מבטרה, שהינה תרופה שגורמת לירידה ממושכת ברמת תאי ה-B, שהם תאים מרכזיים במערכת החיסון, כרוכה בדיכוי חיסוני עמוק יותר ועל כן מסוכנת יותר בתקופת הקורונה. ההמלצה היא לשקול לדחות מתן מבטרה בחולים יציבים יחסית המקבלים טיפול זה כאחזקה בלבד. עם זאת, חולה לופוס הסובל מהתלקחות משמעותית של מחלתו, זקוק לדיכוי של הפעילות העודפת והלא מתואמת של מערכת החיסון. ולכן במקרים אלו, של התלקחות משמעותית של מחלת הבסיס, יש היגיון במתן מבטרה לשם הרגעת הסערה. יש להבין כי מחלה אוטואימונית פעילה ולא מאוזנת לכשעצמה מהווה גורם סיכון לפתח זיהומים.

כיום, הדרך הטובה ביותר להילחם במגיפת הקורונה או ה-COVID-19 היא להימנע מהדבקה ולכן חולי לופוס צריכים לשמור על כללי הזהירות המוצעים לכלל האוכלוסיה (שמירת מרחק, מסיכות ורחיצת ידיים תכופה) – בקפדנות.

עם זאת, ניתן לשאוב עידוד מכך שהניסיון הקצר שלנו עם המגיפת הקורונה בחודשיים האחרונים מלמד שבשלב זה אין ייצוג יתר של חולים עם מחלות אוטואימוניות ראומטיות בקרב החולים הקשים.