

# חוברת למטופלות ומטופלים עם לופוס (זאבת)

אוגוסט, 2023



IL-4329

# מה כדאי לך לדעת על LUPUS (זאבת)-

## החוברת נכתבה ע"י:

ד"ר טלי אביתר  
ראומטולגית בכירה במרכז הרפואי תל אביב סוראסקי (איכילוב)

ד"ר אופיר אלאוף  
ראומטולוג בכיר במרכז הרפואי תל אביב סוראסקי (איכילוב)

ד"ר אשרת טייר-שיפמן  
ראומטולוגית בכירה במרכז הרפואי מאיר

ד"ר אמיר ביבר  
ראומטולוג בכיר, מנהל המרפאה הראומטולוגית במרכז הרפואי העמק

תודה לפרופ' דפנה פארן, מנהלת היחידה לאשפוז יום ראומטולוגי ומנהלת  
מרפאת הלופוס במכון הראומטולוגי במרכז הרפואי תל אביב, על הליווי  
המקצועי בכתיבת החוברת.



חוברת זו נכתבה בשיתוף האיגוד הישראלי לראומטולוגיה

שירות לציבור, מוגש בחסות חברת אסטרהזניקה  
**AstraZeneca**

IL-4329 Expiration Date: 9/3/2025

# מה בחוברת?

4	מהי מחלת הלופוס?
5	מהם התסמינים של לופוס?
9	מהלך המחלה
10	כיצד מאבחנים לופוס?
12	מה בודקים במעקב רפואי? בדיקות שגרתיות ותקופתיות מומלצות
13	כיצד מטפלים בלופוס? רשימת סוגי טיפולים
18	לחיות עם לופוס
18	- פעילות גופנית
19	- תזונה
20	- שינה
21	- טיפים נוספים
22	למה כדאי להיעזר בעמותות מטופלים?
24	פיריון, הריון ולידה
28	חיסונים בלופוס
29	מקורות



## מהי מחלת הלופוס (זאבת)?

לופוס, או בעברית "זאבת", היא מחלה אוטואימונית דלקתית כרונית. מחלות אוטואימוניות הן מחלות שבהן פעילות מערכת החיסון משתבשת ומערכת החיסון תוקפת תאים, רקמות ואיברים בריאים.

במצב תקין, כשפולש זר, כגון חיידק או נגיף, חודר לגוף, תאי דם לבנים בשם לימפוציטים מסוג B מייצרים נגדו חלבון מיוחד הנקרא "נוגדן". נוגדנים עוזרים לגוף להתגונן מפני הפולש. במחלה אוטואימונית, כגון לופוס, מערכת החיסון מייצרת "נוגדנים עצמיים", שהם נוגדנים המכוונים נגד מרכיבים של הגוף עצמו. הנוגדנים העצמיים יוצרים מכלולים חיסוניים השוקעים ברקמות שונות ומייצרים בהן דלקת מקומית. העור והמפרקים הם המקומות השכיחים ביותר בהם שוקעים המכלולים החיסוניים ובכך גורמים לפריחה דלקתית ולדלקת מפרקים. מקומות נוספים בהם עלול להתפתח במנגנון זה תהליך דלקתי כוללים בין השאר: כליות, קרום הלב או הריאה ומערכת העצבים<sup>1,2</sup>.

### מקור השם לופוס

המחלה תוארה לראשונה במאה ה-13 כמחלת עור עם פריחה בגוון אדמדם אשר הזכירה לרופאים שתיארו אותה פריחה הנראית בעקבות נשיכת זאב. פרוש המילה "לופוס" בלטינית הינו זאב. רק במאה ה-19 הובן שמדובר במחלה רב מערכתית העלולה לערב איברים נוספים מעבר לעור. על כן שונה השם לזאבת אדמנתית רב מערכתית (אדמנתית עקב גוון הפריחה האדמדמה). בלועזית: Systemic Lupus Erythematosus או בקיצור SLE. חשוב להדגיש כי השם היסטורי ואין כל קשר לפני זאב.

השכיחות של לופוס בכל מדינה היא שונה<sup>2</sup>. ההערכה היא ש-1 מכל 2000 אנשים בישראל חולה בלופוס. המחלה נפוצה יותר בקרב נשים, ביחס של 9:1 לעומת גברים, אך השכיחות משתנה בגילאים שונים. לדוגמה, בגיל הפריור השכיחות של נשים עם לופוס גבוהה פי 12 מגברים, אך בילדות ולאחר הפסקת הווסת (המנופאזה) ההבדל בשכיחות בין נשים וגברים קטן יותר - פי 2 עד 3 נשים לעומת גברים<sup>1</sup>.

### מה גורם ללופוס?

חוקרים עדיין לא גילו מה בדיוק גורם להתפתחות לופוס, אך ככל הנראה במרבית החולות המחלה נגרמת כתוצאה משילוב של גורמים רבים, גנטיים וסביבתיים. לדוגמה, חשיפה לקרינת UV - כמו זו המגיעה מהשמש עשויה לגרום להתפתחות המחלה ולהחמרת התסמינים בעור או באיברים אחרים. עישון או זיהומים, בעיקר נגיפיים (למשל, נגיף EBV הגורם למחלת הנשיקה), גם כן עלולים לתרום להתפתחות לופוס<sup>1,3</sup>.

הורמוני מין נשיים עלולים לתרום להתפתחות המחלה. זה אחד ההסברים לשכיחות המוגברת של המחלה בקרב נשים לעומת גברים. כמו כן, שימוש בגלולות למניעת הריון עלול לעורר את ביטוי המחלה בנשים עם נטייה לאוטואימונית.



## מהם התסמינים של לופוס?<sup>1,4</sup>

זאבת אדמנתית מערכתית (SLE - systemic lupus erythematosus) עלולה לפגוע באיברים רבים, במיוחד בעור, במפרקים ובכליות. מחלת לופוס עלולה לגרום לחום, לירידה במשקל, לעייפות ולהרגשה כללית רעה. לפעמים תסמינים אלה יופיעו גם ללא התלקחות באיבר מסוים.

### 1. לופוס עורי (Cutaneous lupus Erythematosus)



#### א. פריחה

לופוס יכול להתבטא בפריחות שונות על העור. סוגים של פריחות עוריות בלופוס כוללים:

- פריחת פרפר (Malar rash) היא הסוג המוכר ביותר. זוהי פריחה אדומה ומורמת מהעור, המופיעה על הלחיים ועל גשר האף. פריחה הפרפר לעיתים גורמת לאי נוחות. לרוב פריחה זו מחמירה בחשיפה לשמש.
  - פריחה תת-חריפה (SCLE - Subacute Cutaneous Lupus) - פריחה המופיעה באזורים החשופים לשמש, ונוטה להיות מפושטת על פני הגוף. הפריחה מורכבת מכתמים אדומים-לפעמים עם קשקשים על פני שטחם ולפעמים בעלי מרכז בהיר. פריחה זו לא גורמת לצלקות. בכ-70% מהמקרים פריחה זו קשורה בנוכחות של נוגדנים עצמיים בדם כנגד SSA/Ro.
  - פריחה כרונית או דיסקואידית (Discoid Lupus) - פריחה זו יכולה להיות מקומית או מפושטת, ועלולה לגרום להצטלקות. אם היא מופיעה על פני הקרקפת היא עלולה להוביל להתקרחות בלתי הפיכה באותו אזור.
- פריחה דיסקואידית יכולה להופיע כביטוי יחיד, ללא תסמינים נוספים של המחלה. במקרה כזה מדובר במחלת עור בלבד הקרויה Cutaneous Lupus Erythematosus (לופוס של העור). צורה זו נדירה יותר מהמחלה הרב מערכתית.
- קיימים סוגים נוספים של פריחות הקשורות לזאבת, בין היתר ניתן למצוא: פריחה דמוית תגובה אלרגית, מגרדת (פריחה אורטיקריאלית) או פריחה הנובעת מדלקת בכלי הדם של העור (ווסקוליטיס).
- רגישות לאור (Photosensitivity), היא רגישות מיוחדת לקרינת UV, והיא מדווחת בכ-50% מהחולות. החשיפה לקרינת UV עלולה להוביל להחמרה בתופעות העוריות וגם בביטויים אחרים של המחלה באיברים שונים. מכאן נובעת החשיבות של המנעות מחשיפה לשמש בשעות בהן הקרינה גבוהה, והחשיבות בשימוש מסנני קרינה ולבוש.



## ב. נשירת שיער

נשירת שיער כללית איננה ספציפית ללופוס ויתכנו גורמים רבים לנשירת שיער. הסיבות השכיחות הם חסר ברזל, שינוי תזונתי חריג ומצבי דחק. עם זאת, בהחלט תיתכן נשירת שיער ממושטת, כביטוי ללופוס פעיל. נשירה מסוג זה לרוב מתבטאת בדלדול שיער כללי אך יתכן גם איזורים של חסר שיער מקומי. ברוב המקרים הללו השיער יצמח מחדש כשהמחלה תהיה בהפוגה. המצב היחיד בו עלול להיות חסר שיער מקומי לא הפיך הוא במצב של פריחה כרונית דיסקואידיית, באזור בו חלה הצטלקות ונפגעו זקיפי השיער.



## 2. מערכת שריר-שלד

כאבי מפרקים או דלקת מפרקים הם בדרך כלל הסיבה הראשונה לכך שחולות מגיעות אל ראוטולוגית<sup>1</sup>. הכאב הדלקתי מאופיין בכך שלרוב מתגבר במנוחה, ונוטה להשתפר לאורך היום, לרוב מגיב היטב לטיפול נוגד דלקת, ולעיתים מלווה בתחושת קשיון בבקרים. ברוב המקרים דלקת המפרקים אינה פוגעת במבנה המפרק ואינה גורמת לדפורמציות (עיוותים). לעיתים רחוקות מתפתחת פגיעה בגידים וברקמות סביב המפרקים, דבר הגורם לעיוות או לשינוי במראה כפות הידיים המכונה Jaccoud arthropathy ("ארתרופתיה על שם ג'אקו").

ביטויים נדירים יותר במערכת שריר-שלד כוללים דלקת בגידים, דלקת בשרירים או הפרעה באספקת הדם למפרק בודד, לרוב במפרק ירך או ברך. מצב כזה קרוי Avascular (AVN) Necrosis. במצב של AVN, אופי הכאב שונה מאופי הכאב בדלקת מפרקים. ב-AVN לרוב הכאב מופיע בעיקר בעת נשיאת משקל והטיפול הוא מנוחה והפחתת נשיאת משקל.



## 3. כליות

אחד האיברים החשובים העלולים להיות מעורבים בתהליך הדלקתי בלופוס הוא הכליות. לרוב מדובר במצב דלקתי, לא זיהומי בכליות הנקרא "לופוס נפריטיס" Lupus Nephritis. בהסתמנות הראשונה אין כל תסמינים כך שנדרש מעקב יזום באמצעות בדיקת שתן כללית כדי לאתר תהליך דלקתי בכליות בשלב המוקדם ולטפל בהתאם.

כ-30-60% מחולות הלופוס יפתחו דלקת בכליות. ללא טיפול, הדלקת עלולה לגרום לנזק בלתי הפיך בכליות, ולעיתים רחוקות אף להוביל לצורך בדיאליזה או בהשתלת כליה. חשוב לאבחן ולסווג את סוג וחומרת התהליך הדלקתי בכליות, היות וכך ניתן לכוון את בחירת הטיפול והצפי לתגובה לטיפול. אבחון וסווג התהליך הדלקתי בכליות נעשה באמצעות ביופסיה כליה המבוצעת בהרדמה מקומית בהנחיית אולטרסאונד. ממצאי הביופסיה נותנים מידע על סוג המעורבות הכליתית. מקובל לסווג את ממצאי הביופסיה לקבוצות על פי מיקום שקיעת המכלולים החיסוניים. קבוצות 1 ו-2 מייצגות מעורבות קלה אשר איננה דורשת טיפול ספציפי, קבוצות 3 ו-4 מייצגות מחלה העלולה להתקדם מהר, וללא טיפול עלולה להוביל לצלקת בלתי הפיכה ופגיעה בתפקוד הכליתי. על כן, בקבוצות אלה נדרש טיפול אינטנסיבי מוקדם ככל הניתן.

קבוצה 5 עלולה להתבטא באובדן כמות גדולה של חלבון בשתן, וירידת רמת החלבון בדם. במצבים בהם אובדן חלבון רב לאורך זמן, עלולה להתפתח בצקת, לרוב ברגליים. פחות שכיח

לראות בקבוצה 5 פגיעה בתפקוד הכיליתי הנבדק בבדיקת דם פשוטה. קבוצה 6 מתייחסת למצב בו יש צלקת נרחבת, בלתי הפיכה בכליות שנגרמה קרוב לוודאי מדלקת משמעותית בעבר. במצב זה אין מקום לטיפול אינטנסיבי היות ומרבית הכליה כבר מצולקת. סימנים המחשידים לדלקת בכליות הם הופעה של יתר לחץ דם ובצקות ברגלים, אולם פעמים רבות דלקת בכליות לא תגרום לתסמינים, ועל כן המעקב חיוני כדי לאתר מעורבות כליות בשלב המוקדם. המעקב נעשה באמצעות בדיקות דם ושתן המהוות חלק בלתי נפרד מהמעקב אחר המחלה.

אם בבדיקות הדם והשתן יש סימנים המעלים חשד לדלקת בכליות, תילקח דגימה מהכליה בעזרת ביופסיה לצורך אבחון ודאי<sup>7</sup>.

#### 4. המוח ומערכת העצבים



לופוס עלול להתבטא במוח או במערכת העצבים ההיקפית בצורות רבות ושונות, אך תסמינים באזורים אלה הם פחות שכיחים. התסמינים כוללים פרכוסים, מצבי בלבול, ירידה קוגניטיבית, שינויים במצב הרוח כגון חרדה או דכאון, דלקת בחוט השדרה, פגיעה בעצבים ההיקפיים או שבץ מוחי. יש חשיבות באבחנת מצבים בהם ישנה פגיעה במערכת העצבים בלופוס, דיווח לראומטולוג/ית המטפל/ת לגבי תסמינים בשינויי מצב רוח, עייפות, כאב ראש או הפרעות ראייה חשוב להתחלת התהליך האבחנתי.

#### 5. הלב, הריאות והקרומים



כאבים בבית החזה, לרוב בעלי אופי דוקר, המתגברים בנשימה עמוקה, עלולים להעיד על דלקת של קרום הריאה ("פלאוריטיס") או קרום הלב ("פריקרדיטיס"). זהו תסמין נפוץ יחסית בלופוס. האבחנה של דלקת קרומים מתבצעת לרוב באופן פשוט ומבוססת על תסמיני המטופל, והדגמת נזל דלקתי על ידי צילום חזה או אקו לב. הטיפול הוא פשוט ויעיל יחסית, וכולל טיפול אנטי דלקתי לרוב בשילוב עם סטרואידים. ביטויים אחרים המעידים על מעורבות לב וריאות הם נדירים מאוד, אחד מהם הוא יתר לחץ דם ראתי, המתבטא בעיקר כקוצר נשימה במאמצים. אבחנה מוקדמת וטיפול נכון חשובים במקרה זה.

#### 6. מערכת הדם



אחת התופעות השכיחות בלופוס פעיל היא ירידה בספירות הדם עקב התפתחות נוגדנים כנגד תאי הדם. לדוגמה, ירידה בספירת התאים הלבנים ("לויקופניה"), ירידה בספירת הלימפוציטים ("לימפופניה"), ירידה של רמת המוגלובין (אנמיה), וירידה בספירת טסיות הדם ("טרומבוציטופניה"). כל אלו מאובחנים באמצעות ספירת דם שגרתית, ועל כן חשיבות ביצועה.

- ירידה בספירת תאי הדם הלבנים לרוב איננה דורשת טיפול.
- ירידה בספירת תאי הדם האדומים (אנמיה) עלולה להתבטא בעייפות בולטת, דופק מהיר וקוצר נשימה. כאשר מדובר באנמיה המלווה בתסמינים אלה, יש מקום לטיפול תרופתי.
- ירידה בספירת הטסיות (טרומבוציטופניה) עלולה להתבטא בשטפי דם ספונטניים, לרוב בצורת שטפי דם קטנטנים בגודל ראש סיכה ברגליים. אם ספירת הטסיות יורדת בצורה ניכרת עלולים להופיע שטפי דם כחור וברשתית או אף באזורים פנימיים.

במצב בו הירידה במספר הטסיות עלולה לגרום לדימום, הרופא/ה ינקוט בגישה טיפולית אינטנסיבית, אף ללא עדות לדמם פעיל.

## 7. בלוטות לימפה

בלופוס תיתכן הגדלה של בלוטות לימפה בצוואר, בתי השחי והמפשעות. הגדלת בלוטות הלימפה איננה מלווה בכאב ולרוב נסוגה כאשר המחלה איננה פעילה.

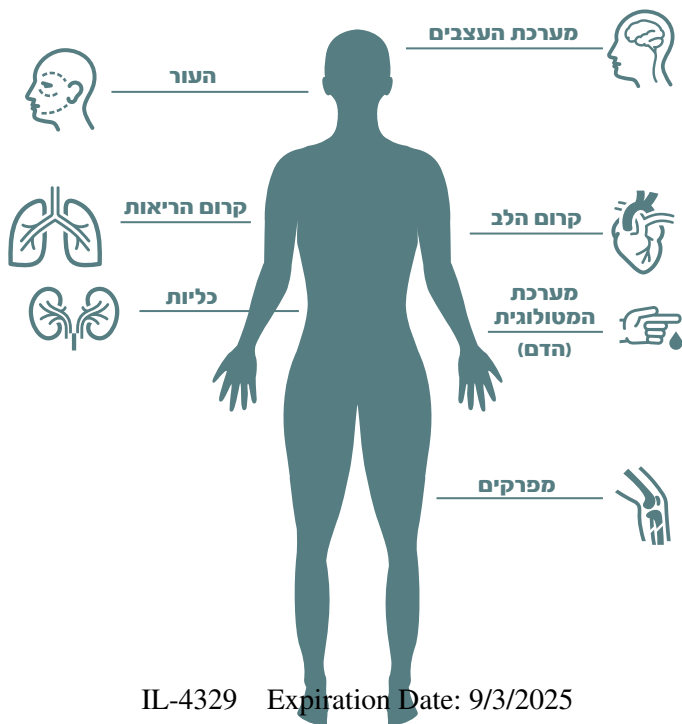


## 8. מערכת הקרישה

חולות עם לופוס עלולות לסבול מקרישיות יתר על רקע אוטואימוני הנובעת מייצור נוגדנים עצמיים המשפיעים על מערכת הקרישה. נוגדנים אלה קרויים נוגדני אנטיפוספוליפיד APLA- (Anti Phospholipid Antibodies). חשוב לציין כי ניתן לשאת נוגדני APLA ללא כל הסתמנות קלינית. לעיתים, נוגדנים אלו יגרמו לקרישיות מוגברת בדם. קרישיות זו יכולה להתבטא כהתפתחות קרישי דם בוורידים העמוקים בגפיים או בריאה. במצבים חמורים יותר, קרישי דם עורקיים עלולים להוביל לאירוע לבבי או שבץ מוחי. נושא נוסף הקשור לנוגדני APLA הוא הסיכון להסתמנות מילדותית שתפורט בהמשך.



## המערכות השכיחות ביותר המעורבות בלופוס:







## מהלך המחלה

לפוס היא מחלה כרונית המאופיינת בתקופות של התלקחות, שבהן התסמינים מחמירים, ותקופות של הפוגה, שבהן התסמינים משתפרים. תדירות ההתלקחויות משתנה מאדם לאדם. אצל חלק מהחולות תהיה התלקחות ואז הפוגה ארוכת שנים, ואצל חלק מהחולות המחלה תהיה פעילה בעוצמות שונות לאורך החיים<sup>4-6</sup>.





## כיצד מאבחנים לופוס?

אין בדיקה יחידה שיכולה לגלות האם יש לך או אין לך לופוס ועל-כן האבחון של המחלה עשוי להיות מאתגר. לעיתים יכולים לעבור חודשים, ואפילו שנים, עד שמגיעים לאבחון וודאי. האבחון נעשה על ידי ראוטולוגית העוסקת באבחון ובטיפול מחלות דלקתיות הקשורות במפרקים, ברקמות רכות וברקמות חיבור.

### מהם נוגדנים?

מערכת החיסון מייצרת חלבונים העוזרים לגוף להתגונן מפני חומרים ופולשים שיכולים להזיק לנו (אנטיגנים ופתוגנים), כגון חיידקים, נגיפים (וירוסים), רעלים, תאים סרטניים וחומרים אחרים הנכנסים לגוף. חלבונים אלה נקראים נוגדנים.

במקרה של מחלה אוטואימונית מערכת החיסון לא מבחינה בין רקמות בריאות לאנטיגנים העלולים להזיק, והיא מייצרת נוגדנים שתוקפים בטעות רקמות בריאות (נוגדנים עצמיים).

כדי לדעת אם יש לך לופוס צריך לאסוף פיסות שונות של מידע ולחבר אותן, קצת כמו להרכיב פאזל. חלקי הפאזל כוללים את התסמינים שיש לך, היסטוריה רפואית, היסטוריה משפחתית, בדיקה גופנית ובדיקות מעבדה כלליות וספציפיות. לרוב נדרש מכלול של מידע כדי לאבחן לופוס.

אחת מבדיקות העזר לאבחון לופוס היא בדיקת דם. בדיקת דם יכולה לזהות נוגדנים עצמיים האופייניים למחלה. הנוגדן העצמי החיוני לאבחון לופוס נקרא נוגדן ANA (Antinuclear Antibody). המכוון נגד גרעין התא ומופיע בכל החולות. עם זאת, אם בדיקת הדם שלך מראה שיש לך ANA חיובי, המשמעות היא שיש לך נוגדני ANA בדם אולם אין זה אומר שבהכרח יש לך לופוס. בדיקת ANA חיובית יכולה להימצא אצל נשים רבות מסיבות שונות, כולל אצל נשים בריאות לחלוטין.

את רוב הנוגדנים העצמיים המופיעים בלופוס אפשר למצוא באופן **קבוע** בדם למעט anti dsDNA - סוג ספציפי של נוגדן ANA.

נוגדן ה- anti dsDNA ספציפי ללופוס אך מופיע רק ב-70%-50 מחולי לופוס. עם זאת, בחולות הנושאות נוגדן זה, רמתו בדם עשויה להשתנות בהתאם לפעילות המחלה ולשמש בחלק מהחולות כלי למעקב אחר פעילות מחלה. עליה ברמת הנוגדן שכיחה בעת מחלה פעילה ובהתאמה, ירידה ברמתו משקפת שליטה בפעילות המחלה<sup>1</sup>.

כשליש מהחולות עם לופוס נושאות נוגדני אנטיפוספוליפיד-APLA, העלולים לגרום לקרישיות יתר. נוגדני אנטיפוספוליפיד עלולים גם להוביל לתחלואה הריונית - הפלות חוזרות, רעלת הריון או אי ספיקה שלייתית.

## נוגדנים אחרים האופייניים ללופוס כוללים:

- Anti-Smith
- Anti-La/SSB - ו Anti-Ro/SSA - נוגדנים אופייניים ללופוס, אך מופיעים גם בתסמונת שיוגרן (Sjogren)
- Anti-Histone
- Anti Chromatin
- Anti Ribosomal-P

ממצא מעבדתי נוסף שאופייני ללופוס, בעיקר אם המחלה פעילה, הוא רמות נמוכות של מרכיבי מערכת משלים (שלהם תפקידים במערכת החיסון) C3 ו-C4.



## מה בודקים במעקב הרפואי?

לפוס היא מחלה כרונית הנוטה להתלקחויות והפוגות, ולכן עלייך להיות במעקב רפואי צמוד וארוך טווח. המעקב מתבצע על ידי ראוטולוגית בנוסף למעקב אצל רופא/ת המשפחה. מאחר שהתסמינים והסימנים של המחלה לא תמיד מורגשים, כפי שלעיתים קורה כשהמחלה פוגעת בכליות, חשוב להקפיד להגיע לפגישות המעקב באופן קבוע. לכל פגישה עלייך להביא תוצאות בדיקות דם ושתן. פגישת המעקב כוללת לרוב ראיון רפואי, בדיקה גופנית, מעבר על בדיקות המעבדה, ועדכון תמונת פעילות המחלה שלך. לכן, כדאי להגיע מוכנה לפגישה עם הרופא/ה הראוטולוג/ת, הן מבחינת הצגת התסמינים בתקופה שחלפה, והן מבחינת בדיקות המעבדה הנדרשות למפגש. מעקב רפואי סדיר מאפשר לבחון האם צריך להתחיל, לשנות או להפסיק טיפול תרופתי. בעזרת המעקב אפשר לוודא שהתרופות נלקחות כראוי ובזמן, ולזהות בשלב מוקדם תסמינים שניתן לטפל בהם וכך למנוע נזק ארוך טווח. בנוסף, בפגישות אלה ניתן לזהות ולעקוב אחר תופעות לוואי של תרופות, לגלות ולטפל במחלות נוספות, וכך לשפר את איכות החיים והבריאות הכללית.

יחסים טיפוליים מבוססי אמון בינך לבין הראוטולוגית יאפשרו לך להביע בפתחות את תחושותיך וחששותיך, ויתרמו להעברת מידע החשוב לבריאותך.

בתקופה שלאחר האבחנה וכשהמחלה פעילה יקבעו פגישות מעקב אחת לחודש עד 3 חודשים. כשהמחלה בהפוגה אפשר לרווח את תדירות פגישות המעקב לאחת ל- 6 חודשים.

### בדיקות שגרתיות

לקראת פגישות המעקב יש שני סוגים של בדיקות מעבדה שצריך לעשות:

- **בדיקות דם** - ספירת דם, תפקודי כליות וכבד, רמת אלבומין, מדדי דלקת (למשל CRP ושקיעת דם), נוגדנים כגון anti dsDNA ורמות משלים C3 C4.

- **בדיקות שתן** - בדיקת שתן כללית, בדיקת שתן ליחס חלבון/קריאטינין ובדיקת שתן למשקע ("מיקרוסקופיה"). במידה וימצא חלבון בשתן יהיה לרוב צורך בהערכה מדויקת של כמות החלבון בשתן באמצעות איסוף שתן של 24 שעות. יתכנו בדיקות נוספות בהתאם למעורבות אברים ספציפיים ועל-פי שיקול דעתו של הראוטולוגית המטפלת/ת כגון בדיקת אקו-לב ותפקודי ריאה.

### בדיקות תקופתיות

- חשוב לבצע בדיקות עיניים אחת לשנה בכל מטופלת הנוטלת תרופות אנטי-מליריאליות. מטרת בדיקות אלה לאתר פגיעה בתפקוד הרשתית בשלב מוקדם, לפני שרופא העיניים רואה סימן לנזק בבדיקת קרקעית העיניים ולפני שהמטופלת מרגישה ירידה בראיה. בדיקות אלה כוללות בדיקת שדה ראייה 2-10 ובדיקת OCT של המקולה.

אמנם הפגיעה ברשתית מתרופות אנטי-מליריאליות נדירה אך הסיכון עולה כתלות במינון המצטבר לאורך זמן לכן ככל שעוברות השנים המעקב השנתי חשוב עוד יותר.

- מומלץ לעקוב מעת לעת אחר הערכים של נוגדני אנטיפוספוליפיד (APLA) בדמך, מכיוון שהם עלולים להופיע במהלך התהליך עם בחולת בהם הנוגדנים היו שליליים בעבר.



## ניצוד מטפלים בלופוס?

לופוס היא מחלה כרונית ואין כיום תרופה שיכולה לרפא אותה. מטרת הטיפולים לעזור לשפר את התסמינים, למנוע התלקחויות, להשרות הפוגה, לטפל או למנוע הופעה של בעיות בריאות נלוות ללופוס ולשפר את איכות החיים. הפוגה לאורך זמן עשויה למנוע, או להפחית במידה ניכרת, את הנזק שהמחלה גורמת לאיברים<sup>4,11</sup>.

קבלת טיפול בזמן עשויה למנוע סיבוכים ונזק כרוני לאיברים. כל החולות עם לופוס זקוקות לטיפול קבוע בתרופות אנטי-מליריאליות היות וטיפול זה יעיל בביטויים השכיחים של המחלה כולל בדלקת מפרקים, תפרחות עוריות שונות, נשירת שיער ועייפות. בנוסף, טיפול זה חשוב ביותר בשמירת הפוגה בפעילות המחלה, מניעת התלקחויות והפחתת נזק מצטבר בלתי הפיך. סוג הטיפול שניתן לך מעבר לטיפול אנטי-מליריאלי תלוי בתסמינים הספציפיים, במערכת/איברים המעורבים ובתגובה שלך לטיפולים שקיבלת.

### סוגים של טיפולים תרופתיים בלופוס

לפניך רשימה של טיפולים תרופתיים מקובלים לטיפול בלופוס בישראל. למידע נוסף פני לראומטולוגית המטפלת.

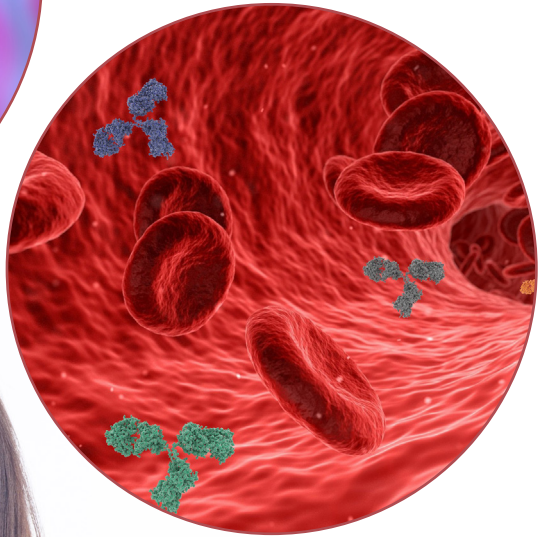
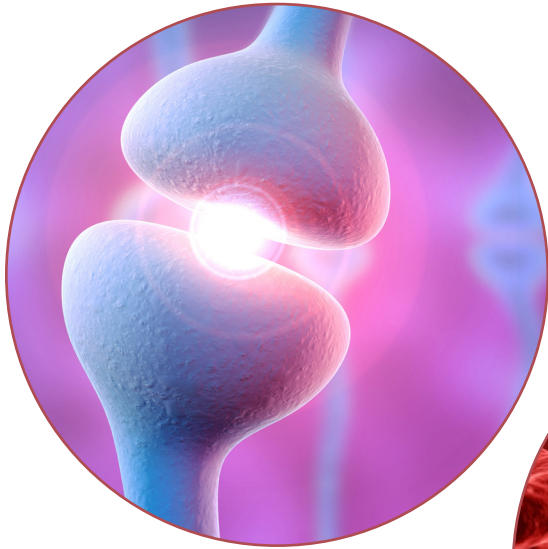
מידע נוסף	מה היא עושה	קבוצת טיפול
רוב חולות הלופוס יצרכו ליטול את התרופה במשך כל חייהם. מותר ורצוי להשתמש בתרופה בהריון ובהנקה <sup>1</sup> . הנטילה מלווה במעט מאוד תופעות לוואי, והן קלות בדרך כלל. לעיתים רחוקות, בשימוש ממושך לאורך שנים ארוכות עלולה להתפתח רעילות לרשתית העין. אם הפגיעה ברשתית מאותרת בשלב מוקדם הפסקת הטיפול מונעת את המשכיות הנזק לרשתית <sup>9</sup> .	קבוצת הטיפול מטפלת ביעילות בביטוי המחלה בעור ובמפרקים, מונעת התלקחויות ומשפרת את הפרוגנוזה של המחלה (התחזית לגבי האופן שבו תתפתח המחלה) <sup>12-14</sup> . בנוסף, התרופה מסייעת בשיפור ערכי הסוכר בדם ובאזיון פרופיל השומנים בדם. מפחיתה סיכון לקרישי דם ונזק לאיברים בעקבות המחלה.	תרופות אנטי-מליריאליות  Antimalarial drugs

מידע נוסף	מה היא עושה	קבוצת טיפול
<p>מינון הסטרואידים תלוי בחומרת תסמיני המחלה ועשוי להשתנות בשלבי המחלה השונים. לרוב ינתנו באופן פומי, אך לעיתים ינתנו באופן תוך ורידי.</p>	<p>סטרואידים משפיעים על מערכת החיסון מהר ובצורה מקיפה, ותפקידם לדכא את התהליך הדלקתי, ועל-כן לרוב ינתנו כחלק מהטיפול החריף. יחד עם זאת, סטרואידים גורמים לתופעות לוואי התלויות במינון ובמשך הטיפול. על כן אנו שואפים לצמצם את הטיפול בסטרואידים למינימום, וכשמתאפשר - להפסיק את הטיפול בהם.</p>	<p><b>סטרואידים</b> <b>Corticosteroids</b></p>
<p>תרופות שמטרתן להשיג הפוגה בפעילות המחלה, למנוע נזק ארוך טווח לאיברים ולצמצם את השימוש בסטרואידים. תופעות הלוואי של תרופות אלה קלות יחסית וצפויות. החסרונות העיקריים של קבוצה זו הם תגובה איטית יחסית ועליה בסיכון לזיהומים.</p>		<p><b>תרופות לויסות מערכת החיסון (אימונומודולטורים)</b></p>
<p>חלק מהתרופות בטוחות לשימוש גם בהריון, וחלק אינן בטוחות לשימוש בהריון. יש להיוועץ בראומטולוג/ית המטפל/ת בנושא זה. בלופוס נפריטיס התרופה ניתנת במשך כ-5 שנים, במידה והתגובה לטיפול טובה, וככל שעובר הזמן מורידים את המינון. בתחילת הטיפול התרופה ניתנת בשילוב עם סטרואידים. במהלך הטיפול יש לעקוב אחר ספירת הדם ותפקודי הכבד.</p>	<p>הקבוצה כוללת כמה תרופות הפועלות על ידי הפרעה לייצור חומצות גרעין בלימפוציטים (תאי מערכת החיסון שגם מייצרים בין השאר נוגדנים) וכך פוגעת בתפקודם. ניתן להשתמש בהן על מנת לטפל במעורבות של הכליות ומערכת העצבים, ובמעורבות חמורה באיברים אחרים. בלופוס המערב את מערכת השריר והשלד, את קרומי הלב או הריאה. בנוסף ניתן להשתמש בהן אם הטיפול בתרופות אחרות אינו יעיל או מספק.</p>	<p><b>אימונומודולטורים הפועלים על לימפוציטים</b> <b>Immunomodulators acting on lymphocytes</b></p>

מידע נוסף	מה היא עושה	קבוצת טיפול
<p>התרופה בדרך כלל ניתנת בעירוי תוך ורידי. התרופה אינה בטוחה לשימוש בהריון. התרופה עלולה לפגוע בפוריות ולכן בגיל הפיריון יומלץ על שימור זרע (לגברים) או דיכוי הורמונלי זמני של פעילות השחלות (בנשים) כדי להפחית את הסיכון לפגיעה בפוריות.<sup>18</sup></p>	<p>התרופה מיועדת לטיפול בלופוס נפריטיס (דלקת כליות מלופוס), וכאשר יש מעורבות של מערכת העצבים או מעורבות חמורה של איברים אחרים, למשל דלקת של כלי הדם, ומעורבות של שריר הלב ועוד.</p>	<p>אנלוג חרדל חנקני- <b>Nitrogen mustard analog</b></p>
<p>התרופות בטוחות לשימוש בהריון. במרבית המקרים התרופות ניתנות יחד עם תרופות אימונומודולטוריות הפועלות על לימפוציטים לטיפול בלופוס נפריטיס ולצורך הפחתה מהירה יחסית של הפרשת חלבון בשתן. בזמן השימוש יש לעקוב אחר רמות התרופה בדם.</p>	<p>תרופות המעכבות קלציניורין - אנזים (חלבון בעל פעילות) תוך תאי שאחראי על ויסות של ציטוקינים (חומרים המשפיעים על פעילות של תאים במערכת החיסון) וכן על גשגוש של לימפוציטים. השימוש בתרופות אלה הינו בעיקר כטיפול נוסף בלופוס נפריטיס.</p>	<p>מעכבי קלציניורין <b>Calcineurin inhibitors</b></p>
<p>הטיפולים הביולוגיים מבוססים על נוגדנים המדכאים מרכיב ספציפי בגוף התורם באופן משמעותי לפעילות המחלה.</p>		<p>טיפולים ביולוגיים</p>
<p>בשל עליה קלה בשכיחות של שלבכת חוגרת תחת טיפול זה מומלץ לשקול להתחסן כנגד שלבכת חוגרת בחיסון מומת טרם התחלת הטיפול<sup>42,43</sup>. אין מידע לגבי הטיפול בזמן הריון.</p>	<p>נוגדן החוסם את הקולטן (רצפטור) לאינטרפרון, וכך מונע מהאינטרפרון להתחבר לקולטן שלו בגוף. אינטרפרונים הם קבוצה של חלבונים המעודדים דלקת בגוף. רמות אינטרפרון גבוהות בלופוס נמצאו במתאם לפעילות המחלה.<sup>20</sup> מיועד לטיפול בלופוס בינוני וקשה (לא כולל לופוס נפריטיס ולופוס המערב את מערכת העצבים המרכזית)<sup>31</sup> התרופה עשויה למנוע התלקחויות ולהפחית שימוש ומינון של טיפול בסטרואידים<sup>32,34,37,38</sup></p>	<p>נוגדן החוסם את הקולטן לאינטרפרון מסוג 1 <b>Type 1 IFN receptor inhibitor antibody</b></p>

מידע נוסף	מה היא עושה	קבוצת טיפול
<p>השפעת התרופה מורגשת אחרי מספר חודשי טיפול. אין מספיק מידע לגבי טיפול זה בהריון.</p>	<p>רמות BlyS גבוהות יותר בקרב חולות עם לופוס. שינויים ברמות BlyS קשורים לשינוי בפעילות המחלה ולרמות של נוגדני anti-dsDNA בדם.<sup>(27-25)</sup> מיועד לטיפול בלופוס בינוני וקשה הכולל לופוס נפריטיס (לא כולל לופוס המערב את מערכת העצבים המרכזית)</p>	<p><b>נוגדן המעכב BlyS</b> <b>BlyS inhibitor antibody</b></p>
<p>הטיפול ניתן בעירוי תוך ורידי. לטיפול זה השפעה משמעותית על היכולת לייצר נוגדנים בתגובה לחיסונים או למחלות. על כן כדאי להשלים את מירב החיסונים המומלצים לפני התחלת הטיפול בה. אין מידע לגבי הטיפול בזמן ההריון.</p>	<p>נוגדן הפועל כנגד לימפוציטים מסוג B, ובכך מפחית את כמות התאים הללו ואת פעולתם. ללימפוציטים מסוג B תפקיד מרכזי בלופוס - בין היתר תאים אלו מייצרים נוגדנים רבים, כולל הנוגדנים העצמיים השכיחים בלופוס. התרופה תינתן במקרים של כשלון של תרופות אחרות, כולל בלופוס נפריטיס או במעורבות משמעותית של איברים אחרים, וכן בטיפול בחלק מהביטויים ההמטולוגיים של המחלה (אנמיה המוליטית, טרומבוציטופניה - ירידה בספירת הטסיות).<sup>(10,7)</sup></p>	<p><b>נוגדן כנגד CD20</b> <b>Anti CD20 antibody</b></p>





IL-4329 Expiration Date: 9/3/2025



## לחיות עם לופוס

### פעילות גופנית

פעילות גופנית היא נדבך חשוב מאוד באיכות החיים של כל אדם, ובפרט בקרב חולות החיות עם לופוס. פעילות גופנית עוזרת לשמור על איכות חיים טובה ובריאה, מחזקת את השרירים, מפחיתה את הרגישות לכאב, ומפחיתה תחלואה נלווית, כגון טרשת עורקים ואוסטאופורוזיס (ירידה בצפיפות הסיידן בעצם הנגרמת בין היתר כתוצאה משימוש בסטרואידים ומעלה את הסיכון לשברים).

מספר מחקרים הראו שפעילות גופנית אירובית משפרת את התשישות בחולות עם לופוס בצורה משמעותית<sup>46</sup>. כשהפעילות הגופנית האירובית הפכה לשגרה יום יומית גם איכות החיים הכללית השתפרה באופן משמעותי<sup>47</sup>, והיו פחות תסמיני דיכאון וחרדות<sup>48</sup>.

### איזו פעילות גופנית מומלצת לחולות עם לופוס?

כל סוג של פעילות גופנית תשפר את איכות החיים, את מצב הרוח והחיוניות, ואף תפחית תשישות ותחלואה נוספת כגון מחלות לב, אוסטאופורוזיס ועוד. חשוב להתאים את הפעילות ליכולת, להעדפה, לכושר הגופני, לנגישות ולצרכים האישיים. רצוי לשלב פעילות אירובית כגון הליכה, ריצה או שחיה עם פעילות לחיזוק שרירים וגמישות (לדוגמה אימון בחדר כושר, פילאטיס, יוגה).

### איך מתחילים להתאמן כשלא רגילים לעשות ספורט?

לעיתים קרובות, חולות עם לופוס מתקשות לבצע פעילות גופנית סדירה בשל דלקת מפרקים פעילה, כאבי מפרקים, ביטוי של המחלה בלב או בריאות, חולשה הנגרמת מאנמיה ועוד<sup>44</sup>. גם ההשפעות האפשריות של המחלה על הגוף, כגון תשישות, פיברומיאלגיה (דאבת השרירים) ודכאון עשויים להקשות על התחלה והתמדה בפעילות גופנית<sup>45</sup>.

לכן, כדאי להתחיל בעומס קל ולהעלות בהדרגה את משך ועוצמת הפעילות, תוך שאיפה להגיע ל- 150 דקות של פעילות גופנית בשבוע.

אם יש אפשרות, תמיד עדיף לבצע את התרגול עם הדרכה מקצועית על ידי פיזיותרפיסט/ית או מאמנת/ת כושר, באימון קבוצתי או אישי.



## תזונה

תזונה היא אחד הנושאים המעניינים חולות רבות החיות עם לופוס. שאלות נפוצות בנושא כוללות:

- האם המחלה התפתחה בגלל התזונה שלי?
- האם שינויים תזונתיים יכולים להשפיע על פעילות המחלה?
- האם מותר לאכול הכל או שיש דברים שצריך להימנע מהם?
- האם מומלץ לקחת תוספי מזון או ויטמינים?

בספרות הרפואית יש מעט מאוד מידע איכותי לגבי השפעת התזונה על התפתחות מחלת לופוס ועל פעילותה, ולא ידוע על מאכלים מסוימים שאסור לחולות עם לופוס לצרוך. ההמלצות הנוכחיות דוגלות בדיאטה מאוזנת ומגוונת מבחינת פחמימות, שומנים וחלבונים, תוך שמירה על משקל גוף מאוזן.

### האם מומלץ ליטול תוספות ויטמינים?

כשצורכים תזונה מאוזנת בדרך כלל אין צורך בתוספות ויטמינים. אולם, במידה והתפריט היומי לא מאוזן וחסרים מרכיבים שונים, כגון ברזל, ויטמין B12 או חומצה פולית, בהחלט אפשר לשקול תוספת של מולטי-ויטמין.

לרוב החולות עם לופוס יש מחסור בוויטמין D. חשיפה מועטה יחסית לשמש ושימוש בקרם הגנה תורמים למחסור זה. לכן, רצוי לבדוק מהי רמת ויטמין D בדם שלך, ובמקרה הצורך להתייעץ עם הרופא/ה לקבלת תוספת ויטמין D.

אם יש לך מצבים רפואיים או מחלות נוספות, מומלץ לגשת לייעוץ תזונאי קליני מקצועי כדי להתאים את התזונה המתאימה לך. לדוגמה:

- במקרים של יתר לחץ דם מומלץ להמעיט בכמות המלח הנצרכת.
- בפגיעה בתפקודי הכליית יש להמעיט בצריכת החלבון והמלח<sup>53</sup>.
- במידה וקיים שילוב של לופוס וקרישיות יתר בעקבות תסמונת אנטי-פוספוליפיד, הטיפול יכלול במקרים רבים גם תרופה נוגדת קרישה. בחלק מתרופות נוגדות הקרישה נדרשת הקפדה על תפריט הכולל כמות מאוזנת ויציבה של ירקות וירוקים היות ואלו מכילים ויטמין K המעורב בפעילות התרופה. יש להימנע עם הרופא/ה המטפלת

## שינה

שינה מספקת ואיכותית היא חשובה וקריטית כמעט לכל היבט בחיים. נדודי-שינה וזמן שינה לא מספק (אינסומניה) גורמים לעייפות מוגברת, לחוסר ריכוז ואפילו לעליה בתחושת הכאב<sup>54</sup>. הפרעת נשימה בשינה, כגון דום נשימה חסימתי בשינה (Obstructive Sleep Apnea), גורמת לישנוניות, עייפות, יתר לחץ דם ותחלואה לבבית מוגברת<sup>55</sup>.

לעיתים, ההנחה היא כי תשישות, שהיא תסמין שכיח ביותר בלופוס, נובעת מפעילות המחלה, בעוד שלעיתים היא יכולה להיגרם משינה לא מספקת ולא איכותית, או מהפרעת נשימה בשינה.

הפרעות שינה שכיחות יותר בקרב חולות עם לופוס<sup>57</sup>. יש תיאוריות הגורסות שהפרעות שינה שונות, כגון הפרעת נשימה בשינה או נדודי שינה, יכולות להפעיל תהליך דלקתי העשוי לתרום להתפתחות מחלה אוטואימונית כגון לופוס<sup>56</sup>. מצד שני, לופוס עלולה להתבטא בכאבי מפרקים ליליים או דיכאון, או להצריך שימוש בתרופות שונות, העלולים לפגוע בשינה התקינה. במקרה כזה, עלול להיווצר מעין כדור שלג - המחלה והפגיעה בשינה מזינות אחת את השנייה, ולכן חשוב מאוד לטפל במחלה פעילה ובשינה הלא תקינה.

באופן כללי, ההמלצות לשינה טובה בקרב חולות עם לופוס דומות להמלצות עבור האוכלוסייה הכללית:

- זמן השינה המומלץ לאדם מבוגר הוא כ-8-6 שעות.
- רצוי לשמור על תזמון שינה יחסית מסודר, כלומר הרדמות ויקיצה בשעות קבועות.
- אם יש חשד לבעיית שינה, לדוגמה שעות שינה לא מספקות, הפרעות בתזמון השינה או חשד להפרעת נשימה בשינה, רצוי לשוחח על כך עם הרופא/ה המטפל/ת. לעיתים יומלץ לך לבצע בדיקת שינה או לפנות למומחה ברפואת שינה לצורך אבחון ולטיפול.





## טיפים נוספים

בעזרת רפואה מונעת אפשר לנסות למנוע התלקחויות, למנוע זיהומים, לאתר ולטפל בצורה מוקדמת בסיבוכים, תחלואה נלווית ועוד.

## חשיפה לשמש

הימנעות מחשיפה לשמש חשובה מאוד משני טעמים עיקריים. ראשית, פריחות של לופוס לעיתים קרובות מופיעות באזורים חשופים לשמש, למשל בפנים, באזור בית החזה ובאמות. שנית, חשיפה מוגברת לשמש לעיתים יכולה לעורר התלקחות מערכתית של המחלה. לכן חשוב מאוד להימנע מחשיפה מוגברת לשמש ולהשתמש באמצעי הגנה מתאימים.

ההמלצה היא להשתמש בקרם עם מקדם הגנה SPF 50 המגן מפני קרני UVB ו-UVA. כמו כן, מומלץ ללבוש חולצה עם שרוולים ארוכים ולחבוש כובע רחב שוליים.

## עישון

בנוסף לנזקי העישון הידועים, קיימות עדויות הקושרות עישון למחלת לופוס עורית ומערכתית חמורה יותר ולירידה בתגובה לתרופות אנטי-מליריאליות. לכן מומלץ לחולות החיות עם לופוס להפסיק לעשן.

## הערכת סיכון לטרשת עורקים

מטופלות החיות עם לופוס נמצאות בסיכון מוגבר להאצת תהליכי טרשת עורקים העלולים לגרום לשבץ ואירועים לבבים. מומלץ להתייעץ עם הרופא/ה המטפלת/ת לצורך התייחסות על מנת להפחית ככל הניתן את הסיכון לטרשת העורקים. תזונה מאוזנת, הימנעות מעישון, פעילות גופנית סדירה ושליטה על ערכי הסוכר ולחץ הדם יסייעו רבות במניעת טרשת העורקים. גם שליטה בפעילות המחלה תוך חתירה למינון הנמוך ביותר האפשרי של סטרואידים יסייע במניעת התפתחות טרשת העורקים.

## בדיקות עיניים

מעורבות עינית בלופוס היא יחסית נדירה. לאחר התחלת הטיפול בתרופות אנטי-מליריאליות מומלץ להיבדק אחת לשנה על ידי רופא/ת עיניים ולבצע:

- בדיקת קרקעית העין
- שדה ראייה 2-10
- בדיקת OCT של המקולה (צילום מיוחד של רשתית העין עם קרני אור)

אם הטיפול כולל גם סטרואידים במינונים גבוהים עליך לבצע גם בדיקה תקופתית לגילוי קטקרט ובדיקת לחץ תוך-עיני (גלאוקמה).



## למה כדאי להיעזר בעמותות מטופלים?

להתמודדות עם מחלת הלופוס יש היבטים רבים. תוכנית הטיפול הרפואית נקבעת לרוב בהחלטה משותפת שבה הראומטולוג/ית משוחח/ת אתך על אפשרויות הטיפול. לעיתים הביקור קצר מדי ולעיתים אף לא זוכרים את שנאמר או שוכחים לשאול שאלות כך שנותרים שאלות ופערים. כאן נכנסות לתמונה העמותות שיכולות לסייע בהיבטים רבים של המחלה:

- לתת מידע מהימן על המחלה
- ללוות ולתמוך בהתמודדות שלך עם המחלה
- לענות על שאלות שיש לך לגבי המחלה וההתמודדות היום יומית איתה
- לעדכן לגבי טיפולים חדשים וניסויים קליניים בתרופות חדשות
- לספק מידע על הרצאות רלוונטיות
- לספק במה לפורומים להחלפת מידע

בעידן שבו מידע רב פתוח וזמין ברשת, אשר חלקו לוקה בחסר ומוטה, שימוש באתרי העמותות השונות מאפשר הנגשה של מידע אמין ועדכני, וקבלת כלים שונים להתמודדות עם המחלה. אנו ממליצים להיעזר בעמותות השונות מהן תוכלו לקבל מידע שימושי רב, ללמוד מניסיונם של מטופלים ותיקים ולקבל מענה מלא יותר על ההתמודדות עם המחלה. העמותות העיקריות הפועלות בישראל:

### עמותות מפרקים צעירים

העמותה הוקמה ב-2010 על ידי הילי וואלך לאחר שאובחנה עם דלקת מפרקים שגרונת. העמותה מסייעת לילדים, צעירים, בוגרים ומבוגרים, החולים בדלקות מפרקים אוטואימוניות ואינפלאמטוריות, כולל לופוס, ומחלות אוטואימוניות ודלקתיות. העמותה מעניקה תמיכה וכלים שימושיים למטופלים ולבני משפחתם כולל אתר אינטרנט וערוץ יוטיוב עם מגוון תכנים הרלוונטיים להתמודדים עם מחלות כרוניות ראומטיות. באתר אפשר גם למצוא קישורים להרצאות, פודקאסט של פרופסור דפנה פארן על מחלת הלופוס, ראיון מקיף עם פרופ' ננסי אגמון ועוד מידע שימושי רב.

כמו כן, העמותה מפעילה דף ציבורי בפייסבוק של העמותה, קבוצת פייסבוק סגורה עבור הורים לילדים המתמודדים עם וירטואלית של חברי העמותה, קבוצת פייסבוק סגורה עבור הורים לילדים המתמודדים עם מחלות מפרקים של הילדות, קבוצת פייסבוק סגורה לקהילת המלווים של חברי העמותה, ותמיכה טלפונית זמינה לייעוץ אישי.

אתר אינטרנט מפרקים צעירים: <https://mifrakim.org.il>

אתר אינטרנט דף לופוס: <https://mifrakim.org.il/sle>

דף פייסבוק מפרקים צעירים: <https://www.facebook.com/mifrakim>

## עמותת עינבר

עמותת התומכת בחולים עם מחלות ראוטולוגיות, כולל לופוס. העמותה הוקמה ב-1985 על ידי קבוצת חולים בשיתוף עם ראוטולוגים. החולים מעורבים בניהול העמותה ולוקחים חלק כמתנדבים בכל פעילותה. לעמותה פעילות נרחבת כולל סיוע ישיר לחולים, עבודה מול משרדי הממשלה והמחוקק לצורך הכרה במגבלות החולים וסיוע, קיום כנסים, כתיבה והוצאה לאור של ספרים, קיום וובינרים עם ראוטולוגים, קבוצות תמיכה ועוד.

לעמותה יש דף פייסבוק פעיל לכל מחלה ואתר אינטרנט. בדפים אלה אפשר למצוא גם הקלטות של הרצאות שונות כולל מעורבות כלייטית בלופוס ועוד.

אתר אינטרנט עינבר - לופוס: <https://www.inbar.org.il/lupus>

דף פייסבוק עינבר: <https://www.facebook.com/inbar.il>

דף פייסבוק לופוס: <https://www.facebook.com/lupus.inbar>



עמותת • מפרקים • צעירים



עמותת עינבר



## פיריון, הריון ולידה

לופוס היא מחלה הפוגעת בעיקר בנשים בגיל הפוריות, ולכן נושא ההריון רלוונטי מאוד ומעסיק חולות רבות. נתחיל בחדשות הטובות - עם מעקב רפואי טוב, ייעוץ ותכנון טרום הריון, מרבית ההריונות בחולות עם לופוס מסתיימים בצורה טובה, גם לאם וגם לילוד. המרכיב החשוב ביותר להצלחה זה תכנון טרום הריון, יחד עם הראומטולוגית המטפלת. מחלת לופוס אינה משפיעה על פוריות לכן כל עוד אינך רוצה להרות חשוב להשתמש באמצעי מניעה (פרוט על אמצעי מניעה בנפרד). עם זאת, מחלה פעילה בעת הכניסה להריון עלולה לסכן בראש וראשונה את האם בהתלקחות המחלה, ובנוסף את העובר ואת הצלחת ההריון. הסיכון לאי הצלחת ההריון עולה אם המחלה פעילה בצורה משמעותית-לדוגמה אם יש מעורבות כלייתית<sup>60</sup>. לכן, מומלץ להיכנס להריון בזמן הפוגה של 6 חודשים לפחות בפעילות המחלה. יש לשתף את הראומטולוגית המטפלת בתכנון המשפחה על מנת שיוכלו לבצע את השינויים התרופתיים בהתאם.

תקשורת טובה בינך לראומטולוגית או הרופאה המטפלת תאפשר לך לתכנן את ההריון ולנהל את המחלה בצורה מיטבית. אם קיימת בעיית פוריות, היא לרוב תטופל בצורה דומה לנשים ללא לופוס.

### פגישת יעוץ טרום הריון

בפגישה זו מובאים בחשבון היסטוריית הריון ולידה, פעילות המחלה בתקופה האחרונה, מעורבות כלייתית נוכחית או בעבר, פרופיל הנוגדנים העצמיים, כולל נוגדני אנטיפוספוליפיד, הטיפול התרופתי הנוכחי ועוד. לאחר קבלת כל המידע מתקבלת החלטה משותפת מהו המועד הנכון לכניסה להריון, מהם הסיכונים הצפויים לאם ולעובר, ואיזה טיפול ומעקב נדרש.

### בדיקות שיש לעשות לפני כניסה להריון

נוכחות של נוגדנים אופייניים ללופוס משנה את סוג הטיפול ומעקב ההריון, ולכן לפני הכניסה להריון חשוב לבדוק בעיקר האם קיימת נוכחות של:

- נוגדני אנטיפוספוליפיד (APLA) - נוגדנים אלה מהווים גורם סיכון להפלות חוזרות, עיכוב בהתפתחות העובר, קרישי דם אימהיים ורעלת הריון. בנוכחות של נוגדני אנטיפוספוליפיד הרופאה/עשוייה להמליץ גם על טיפול בנוגדי קרישה בהזרקה<sup>59</sup>.





- נוגדני anti Ro (SSA), anti LA (SSB) - לעיתים נדירות נוגדנים אלה קשורים לפגיעה במערכת ההולכה של לב העובר או לתפרחת בילוד<sup>61,62</sup>. במידה וקיימים נוגדנים אלה, יש לעקוב באמצעות אקו לב עובר החל משבוע 18 במטרה לאתר מוקדם הפרעות הולכה.

### טיפול תרופתי בהריון והנקה

טרם הכניסה להריון יש לעבור בצורה מסודרת על רשימת התרופות שאת נוטלת. תצטרכי להפסיק תרופות אסורות בהריון ולעיתים אלה יוחלפו בתרופות אחרות המותרות בהריון. מומלץ להיוועץ בראומטולוגית המטפלת לגבי התרופות המותרות והאסורות בהריון.

### הטיפול התרופתי המקובל בהריון

- תרופות אנטימילריליות הן חשובות מאוד, וכל עוד אין התווית נגד, יש להמשיך ליטול אותן תמיד וגם בהריון. מחקרים הוכיחו שנטילת התרופה בהריון מפחיתה התלקחויות הלופוס ותחלואה עוברית<sup>63</sup>.
- בחולות המטופלות בהפרין (נוגדי קרישה בזריקה תת עורית, לעיתים כתחליף למעכבי ויטמין K), מקובל לתת טיפול באספירין במינון נמוך החל משבוע 21 להריון למניעת רעלת הריון וסיבוכיה.
- סטרואידים מותרים לשימוש, ונמצאים בשימוש תדיר במצבי התלקחות בהריון. סטרואידים אינם עוברים דרך השיליה לעובר ולכן הם לא משפיעים על העובר. סטרואידים עלולים להעלות את לחץ הדם, או לגרום לסוכרת הריונית ופקיעה מוקדמת של הקרומים, ולכן השימוש בהם צריך להיות זהיר ובהוראת רופא/ה בלבד<sup>66</sup>.
- באופן כללי בנוגע לשימוש בתרופות אימונומודולטוריות הפועלות על לימפוציטים - חלקן אסורות בהריון ויש להפסיקן כמה חודשים טרום הכניסה להריון על מנת להחליפן ולוודא כי המטופלת נותרת בהפוגה. חשוב מאוד להיוועץ בנושא זה עם הראומטולוגית המטפלת<sup>67</sup>.

### טיפולים שאינם ניתנים בהריון

- אין עדיין מספיק מידע לגבי טיפולים ביולוגיים ולכן ההמלצה היא לא לתת אותם בהריון<sup>67</sup>.
- אנלוג לחרדל חנקני, וכן תרופות אימונומודולטוריות אחרות אסורות לשימוש בהריון - יש להפסיקן לפחות 3 חודשים לפני הכניסה להריון.

## התרופות העיקריות לטיפול בלופוס בהריון והנקה

הנקה	הריון	קבוצה טיפולית
מותר	מותר	תרופות אנטימלריאליות
מותר	מותר	סטרואידים
מותר	מותר	מעכבי קלציניורין
יש להימנע עם הרופא/ה	ההמלצה היום להימנע עקב הסיכון למיעוט מי שפיר	נוגדי דלקת לא סלקטיביים שאינם סטרואידים nonselective (COX1&COX2) NSAIDs
אסור	אסור	נוגדי דלקת סלקטיביים שאינם סטרואידים selective (COX2) inhibitors
יש להתייעץ עם הרופא/ה	יש להתייעץ עם הרופא/ה	אימונומודולטורים הפועלים על לימפוציטים
אסור	אסור	תרופות DMARD סינטטיות
אסור	אסור	אנלוג לחרדל חנקני
אין מספיק מידע	אסור	נוגדן כנגד BLYs
אין מספיק מידע	אסור	נוגדן כנגד CD20
אין מספיק מידע	אסור	נוגדן כנגד הרצפטור לאינטרפרון מסוג 1
מותר	אסור	אנטגוניסטים לויטמין K
מותר	מותר	הפרין

### סיכונים אימהיים ועובריים בהריון

- ישנה עליה בשיעורי סיבוכי הריון בחולות עם לופוס הכוללים: הפלה, לידה מוקדמת, עיכוב בהתפתחות העובר ורעלת הריון<sup>68</sup>.
- רעלת הריון** - רעלת הריון עלולה להתפתח בטרימסטר השלישי של ההריון, והיא מתבטאת בעליית לחץ הדם והפרשת חלבון בשתן. רעלת הריון שכיחה פי 3 יותר בקרב נשים שיש להן לופוס בהשוואה לנשים ללא לופוס. מעורבות כלייתית בעבר מעלה את הסיכון אף יותר. מסיבה זו מקובל לתת לחולות עם לופוס מינון נמוך של אספירין בהריון. טיפול באספירין במקרים אלה עשוי לצמצם את הסיכון לרעלת הריון<sup>69</sup>.

- **לופוס בילוד** - נוגדני anti-La -I anti-Ro מופיעים בכ- 15-30% מהחולות. בכ- 2%<sup>70</sup> מהחולות הנושאות נוגדנים אלה, הנוגדנים עלולים לחצות את השליה ולגרום לאחת משתי הסתמנויות אפשריות:
  - תפרחת בילוד החולפת מספר חודשים אחרי הלידה, כאשר הנוגדנים מתפנים מדם הילוד. התפרחת איננה כואבת, היא חולפת ללא צורך בטיפול ואיננה מותירה צלקת.
  - הפרעה במערכת ההולכה בלב העובר המובילה להפרעות קצב.
- בחולות שחוו לופוס של היילוד בשל נוגדנים אלו, טיפול בתרופות אנטימלריאליות מפחית את הסיכון להשנות המחלה בהריון הבא.

## מעקב הריון בלופוס

המעקב בהריון צריך להתבצע במרפאה להריון בר-סיכון בשיתוף עם המרפאה הראומטולוגית. תפקיד הראומטולוג/ית ורופא/ת הנשים לסייע בתכנון ההריון לתקופה בה המחלה בהפוגה למשך לפחות חצי שנה לפני הכניסה להריון. מחלה בהפוגה לפרק זמן זה מפחיתה באופן משמעותי מאוד את הסיכון להתלקחות המחלה בהריון. בנוסף, יש להמיר תרופות אסורות בהריון לתרופות מותרות. במהלך ההריון נדרש מעקב קפדני כדי לאתר התלקחויות מוקדם ככל האפשר ולהתאים טיפול בהתאם. תדירות המעקב היא לכל הפחות אחת לטרימסטר.

## לידה

השאירה היא לידה נרתיקית רגילה בכל מטופלת עם לופוס. עם זאת, במידה ומתפתחים סיבוכי הריון נדרש לעיתים ליילד לפני המועד ולעיתים נדרש ניתוח קיסרי. למרות ההריון המורכב, ילדים לאימהות עם לופוס הם בעלי התפתחות תקינה, אינטליגנציה והתפתחות נורמלית.<sup>75</sup>

חשוב מאוד שתהיה תקשורת בין הראומטולוג/ית לרופא/ת הנשים, כדי לעדכן בדבר סיכונים אפשריים, אם יש. חשוב להתאים את מינון הסטרואידים סביב הלידה. חולות הנוטלות מדללי דם ימשיכו גם לאחר הלידה כל אישה עם נוגדני אנטיפוספוליפיד חיוביים (ALPA) בערך בינוני או גבוה זקוקה לטיפול נוגד קרישה מניעתי בנגזרות הפרין במשכב הלידה, כלומר ב- 6 שבועות הראשונים לאחר הלידה, גם אם לא נזקקה לנגזרות הפרין במהלך ההריון. וזאת מכיוון שהתקופה של משכב הלידה היא תקופה בה יש סיכון מוגבר לאירועים של קרשיות דם. נטילת הסטרואידים ומדללי הדם יקבעו בהתאם להוראות הרופא/ה.

## הנקה

לחולות עם לופוס מותר להניק ומרבית התרופות (אך לא כולן) הניתנות מותרות בזמן ההנקה<sup>73-74</sup>. לעיתים תתכן ירידה ביצור החלב, בעת טיפול במינון גבוה של סטרואידים.



## חיסונים ולופוס

בשל הסיכון המוגבר לזיהומים בקרב חולות עם לופוס, כל החיסונים המומלצים לכלל האוכלוסייה מומלצים גם לחולות עם לופוס, אולם במידה והטיפול כולל תרופות נוספות מעבר לתרופות אנטי-מליריאליות, יש להימנע מחיסונים חיים-מוחלשים. החיסונים המומלצים כוללים:

- חיסון הפטיטיס B (דלקת כבד נגיפית).
- חיסון MMR (אדמת, חצבת, חזרת) - חיסון חי מוחלש. חיסונים חיים אסורים בזמן טיפולים מדכאי מערכת החיסון, ויש להיוועץ בראומטולוגית המטפלת/ת טרום קבלת חיסון חי. ניתן לקבל חיסון חי במידה והחולות נוטלות תרופות אנטימליריאליות בלבד.
- חיסון נגד וירוס הפפילומה לסרטן צוואר הרחם.
- חיסון שפעת (יש להימנע מחיסון חי מוחלש).
- חיידק פנאומוקוק הגורם לדלקת ריאות.
- חיסון שלבכת חוגרת - מומלץ בדרך כלל מגיל 50, אך בקרב נשים עם לופוס, במיוחד עם דיכוי חיסוני משמעותי, לעיתים נמליץ לבצע את החיסון בגיל מוקדם יותר. יש שני חיסונים אפשריים - חיסון חי מוחלש ולא ניתן לתת אותו בחולות הנוטלות תרופות מדכאות חיסון. השני הוא חיסון מומת וניתן לשימוש גם תחת טיפול תרופתי מדכא חיסון.
- חיסון קורונה COVID19 - נכון להיום, ההמלצות לגבי חיסוני קורונה דומות לאוכלוסייה הכללית. תיתכן תגובה ירודה לחיסון עקב שימוש בתרופות כגון סטרואידים במינון גבוה, נוגדנים כנגד CD20 ועוד. בעבר ניתן היה לקבל חיסון סביל היעיל כנגד זן וירוס קורונה מסוים. יש להתעדכן דרך הראומטולוגית המטפלת/ת אם קיים חיסון סביל היעיל כנגד הזנים השכיחים בכל תקופה.



ככלל רצוי להתחסן בכל החיסונים כשהמחלה בהפוגה, מכיוון שאז התגובה לחיסון טובה יותר.



1. Hochberg Books+: Rheumatology E-Book. Available at: [https://bookshelf.health.elsevier.com/reader/books/9780702073076/epubcfi/6/324\[%3Bvnd.vst.idref%3Did\\_chp00133\]!/4](https://bookshelf.health.elsevier.com/reader/books/9780702073076/epubcfi/6/324[%3Bvnd.vst.idref%3Did_chp00133]!/4). Accessed November 29, 2022.
2. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110–2121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129255/>. Accessed November 29, 2022.
3. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EW st., Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002;55:982–989. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12464374/>. Accessed November 29, 2022.
4. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051219/>. Accessed December 17, 2022.
5. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2019;28:114–122.
6. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Monophasic Disease Course in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2018;45:1131–1135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858240/>. Accessed December 17, 2022.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:S713–S723. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220834/>. Accessed December 21, 2022.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–1159. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31383717/>. Accessed December 17, 2022.
9. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386–1394. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992838/>. Accessed December 21, 2022.
10. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926722/>. Accessed December 17, 2022.

11. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, Vollenhoven RF van. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:146–157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039665/>. Accessed December 17, 2022.
12. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:v69. Available at: [/pmc/articles/PMC7719039/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35039665/). Accessed December 23, 2022.
13. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senécal JL, Cividino A, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998;7:80–85.
14. Anon. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150–154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984192/>. Accessed December 21, 2022.
15. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:128–140. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933596/>. Accessed December 21, 2022.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Ramon Garrido E de, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–2131. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209517/>. Accessed December 21, 2022.
17. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248–257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511139/>. Accessed December 23, 2022.
18. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, McCune WJ. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2761–2767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142702/>. Accessed December 23, 2022.
19. Parodis I, Stockfelt M, Sjöwall C. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)* 2020;7. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754605/>. Accessed December 23, 2022.
20. Mok CC. The Dawn of a New Era of Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology and immunology research* 2020;1:31–37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36465076>. Accessed December 23, 2022.
21. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Continuation of a Seventy-Six-Week Phase III Parent Study in the United States. *Arthritis and Rheumatology* 2018;70:868–877.

22. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918–3930.
23. Navarra S v., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–731. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296403/>. Accessed December 23, 2022.
24. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–1128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937045/>. Accessed December 23, 2022.
25. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs* 2018;78:355–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396833/>. Accessed December 23, 2022.
26. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:115–123.
27. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, et al. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:467–474. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555348/>. Accessed December 23, 2022.
28. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:222–233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039413/>. Accessed December 23, 2022.
29. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–1226. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231479/>. Accessed December 23, 2022.
30. Merrill JT, Buyon JP, Furie RA, Latinis KM, Gordon C, Hsieh HJ, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011;20:709–716.
31. Mullard A. FDA approves AstraZeneca's anifrolumab for lupus. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:658. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363027/>. Accessed December 23, 2022.
32. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e208–e219.

33. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369793/>. Accessed December 23, 2022.
34. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 2020;382:211–221.
35. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:376–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130918/>. Accessed December 23, 2022.
36. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2022;81:951–961. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35338035/>. Accessed December 23, 2022.
37. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2021;30:1254–1263.
38. Bruce IN, Vollenhoven RF van, Morand EF, Furie RA, Manzi S, White WB, et al. Sustained glucocorticoid tapering in the phase 3 trials of anifrolumab: a post-hoc analysis of the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Rheumatology (Oxford)* 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36018235/>. Accessed December 23, 2022.
39. Stull D, O'Quinn S, Williams B, Bean S, Schwetje E, Abreu G, et al. Causal cascade of direct and indirect effects of anifrolumab on patient-reported outcomes: structural equation modelling of two Phase 3 trials. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35274691/>. Accessed December 23, 2022.
40. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:496–506. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144924/>. Accessed December 23, 2022.
41. Anon. Phase 3 Study of Anifrolumab in Adult Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05138133>. Accessed December 23, 2022.
42. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med* 2021;8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33597205/>. Accessed December 23, 2022.
43. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Assen S van, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. Available at: <https://ard.bmj.com/content/79/1/39>. Accessed December 23, 2022.
44. Mancuso C, Perna M, Sargent A, Salmon J. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;20:231–242.



45. Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2008;59:537–545.
46. Pino-Sedeño T del, Trujillo-Martín MM, Ruiz-Iratorza G, Cuellar-Pompa L, Pascual-Medina AM de, Serrano-Aguilar P. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:141–148.
47. Ayán C, Martín V. Systemic lupus erythematosus and exercise. *Lupus* 2007;16:5–9.
48. Carvalho MRP de, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;53:838–844.
49. Barnes JN, Tanaka H. Cardiovascular Benefits of Habitual Exercise in Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *Phys Sportsmed* 2012;40:43–48.
50. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205.
51. Abrahão M, Gomiero A, Peccin M, Grande A, Trevisani V. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2016;45:197–201.
52. Ramsey-Goldman R, Schilling EM, Dunlop D, Langman C, Greenland P, Thomas RJ, et al. A pilot study on the effects of exercise in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;13:262–269.
53. Anon. Overview of the management and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults - UpToDate. Available at:
55. Anon. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults - UpToDate. Available at: [33](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20obstructive%20sleep%20apnea%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed December 25, 2022.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

adults&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1. Accessed December 25, 2022.

56. Palma BD, Tufik S. Increased Disease Activity is Associated with Altered Sleep Architecture in an Experimental Model of Systemic Lupus Erythematosus. *Sleep* 2010;33:1244–1248.
57. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol* 2006;33:2453–7.
58. Clowse MEB, Eudy AM, Revels J, Neil L, Sanders GD. Provider perceptions on the management of lupus during pregnancy: barriers to improved care. *Lupus* 2019;28:86–93.
59. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril* 2009;92:1803–1810.
60. GLADMAN DD, TANDON A, IBAÑEZ D, UROWITZ MB. The Effect of Lupus Nephritis on Pregnancy Outcome and Fetal and Maternal Complications. *J Rheumatol* 2010;37:754–758.
61. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832–1835.
62. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
63. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640–3647.
64. Li D-K. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368–0.
65. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1347–1353.
66. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology* 2020;59:1262–1271.
67. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
68. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano L, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Garabet L, Salmon JE. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 4;163(3):153–63. doi: 10.7326/M14-2235. PMID: 26098843; PMCID: PMC5113288.

69. Dong Y, Yuan F, Dai Z, Wang Z, Zhu Y, Wang B. Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2020;39:319–325.
70. Kaizer AM, Lindblade C, Clancy R, Tebo AE, Drewes B, Masson M, Chang M, Fraser N, Buyon JP, Cuneo BF. Reducing the burden of surveillance in pregnant women with no history of fetal atrioventricular block using the negative predictive value of anti-Ro/SSA antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jun 8:S0002-9378(22)00442-2. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.071. Epub ahead of print. PMID: 35690080.
71. Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002;11:716–721.
72. Tunks RD, Clowse MEB, Miller SG, Brancazio LR, Barker PCA. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:64.e1-64.e7.
73. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72:529–556.
74. Ikram N, Eudy A, Clowse MEB. Breastfeeding in women with rheumatic diseases. *Lupus Sci Med* 2021;8:e000491.
75. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of Mothers' Autoimmune Disease During Pregnancy on Learning Disabilities and Hand Preference in Their Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:397.



Signature Page for IL-4329 v1.0

Signatory Approval (Certificate)	Shiri Berman Compliance 03-Sep-2023 05:58:08 GMT+0000
----------------------------------	---

Signature Page for IL-4329 v1.0