

# בדיקת רמות של תרופות ביולוגיות בילדים עם מחלות מעי דלקתיות

## נכתב על ידי:

פרופ' עמית אסא  
ד"ר דרור שובל

## בשם:

האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים

## בתמיכת:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים  
האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד

י נ ו א ר 2 0 1 9

המכון לאיכות  
ברפואה



**כתבו:**

**פרופ' עמית אסא - בית חולים שניידר**  
**ד"ר דרור שובל - בית חולים תל השומר**

**בשם:**

**האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים**

**בתמיכת:**

**האיגוד הישראלי לרפואת ילדים**  
**האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד**

## רקע:

לפי מחקר שנערך לאחרונה על בסיס נתוני ארבעת קופות החולים 16.3% מחולי מחלות מעי דלקתיות מאובחנים בישראל בגיל הילדות מתחת לגיל 18 שנים. בשונה ממבוגרים, מחלות מעי דלקתיות בגיל הילדות מתאפיינות במהלך מחלה קשה יותר עם שכיחות רבה יותר של סיבוכים, למרות שיעור גבוה יותר של מטופלים בתרופות ביולוגיות. בנוסף, בגיל הילדות קיימות השלכות ייחודיות כגון פגיעה בגדילה ביותר מחצי מהילדים עם מחלת קרוהן, פגיעה בצפיפות העצם, איחור בהתבגרות המינית והשלכות רגשיות וחברתיות נרחבות בתקופה רגישה של מציאת הזהות העצמית בתוך החברה<sup>1</sup>. מתוך פרויקט איכות שמבוצע באופן שוטף בכל 21 המרכזים המטפלים במחלות מעי דלקתיות בילדים בישראל עולה כי כ-60% מילדים אלה מטופלים בתרופות ביולוגיות, רובם ככולם בנוגדי TNF $\alpha$  - Infliximab (Remicade, Remsima) או Adalimumab (Humira).

מחקרים רבים, הן בחולים מבוגרים והן בילדים הראו קשר ישיר בין רמת התרופה הביולוגית לבין תוצאים רבים ובכללם: תגובה לטיפול, כניסה להפוגה, הבראה רקמתית, שיעור התלקחויות, שיעור אשפוזים ושיעור ניתוחים<sup>2-5</sup>. הוכח שקיימת חשיבות רבה למדידת רמת התרופה ורמת הנוגדנים כנגד התרופה כאשר המטופל אינו מגיב לטיפול, מגיב באופן חלקי או מאבד תגובה במהלך הטיפול<sup>6</sup>. למדידת הרמה והנוגדנים השלכות קריטיות בנוגע להמשך הטיפול בתרופה הביולוגית, התאמת המינון, הוספת תרופה אימונומודולטורית או החלפת הטיפול לתרופה אחרת<sup>7</sup>. הן רמת infliximab<sup>8</sup> והן רמת adalimumab<sup>9</sup> בזמן טיפול הוכחו כמנבא חשוב להפוגה קלינית הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.

בשנים האחרונות מספר עבודות גדולות במבוגרים ובילדים עם מחלות מעי דלקתיות הראו שיש חשיבות רבה למדידת רמת התרופה הביולוגית בסוף תקופת האינדוקציה (שבוע 6-14), עם קשר חזק בין רמת התרופה לבין תוצאים ארוכי טווח כפי שפורטו קודם לכן<sup>10,11</sup>. לדוגמה - במחקר שכלל 84 חולי קרוהן רמת infliximab גבוהה מ-3 מיקרוגרם למ"ל בשבוע 14 היוותה גורם מגן משמעותי בפני התלקחות במהלך 3 שנים אחרי תחילת טיפול בעוד נוכחות נוגדנים הייתה קשורה בסיכון של פי 4 לטיפול בסטרואידים בטווח זה<sup>11</sup>. בילדים רמת infliximab בשבוע 14 הייתה בקורלציה מצוינת להפוגה לאחר שנה של טיפול עם ערך חיובי מנבא של 64%, 76% ו 100% לרמות מעל 3, 4, ו-7 מיקרוגרם למ"ל בהתאמה<sup>10</sup>.

ישנו מידע מוגבל על התועלת שבמדידת רמות תרופה ונוגדנים בזמן הפוגה אך נראה כי תועלת שכזו קיימת ולו כדי להפחית את תדירות ההתקפים העתידיים<sup>4,12</sup>. במחקר גדול שהתפרסם לאחרונה וכלל 264 חולי מחלות מעי דלקתיות שלחלקם נמדדו רמות infliximab בזמן הפוגה, נמצא שבקבוצה בה נמדדו הרמות והטיפול שונה בהתאם לתוצאות היה שיעור נמוך באופן משמעותי של כישלון טיפולי (HR=0.16), ניתוחים (HR=0.3), אשפוזים (HR=0.16) וכן שיעורים נמוכים יותר של התפתחות נוגדנים ותגובות אלרגיות לטיפול לאורך זמן מעקב של יותר משנתיים<sup>4</sup>. במחקר RCT שבדק מדידה פרואקטיבית (בזמן הפוגה) מול מדידה ראקטיבית (בזמן התקף) הן בחולי קרוהן והן בחולי קוליטיס נמצא בקבוצת המדידה הפרואקטיבית נצפו פחות התלקחויות בטווח של שנה<sup>12</sup>.

חשוב לציין ששינוי טיפולי (החלפת התרופה הביולוגית או שינוי המינון שלה) מבוסס על מכלול שיקולים רפואיים ולא רק רמות תרופה. גם פענוח רמות התרופה תלוי בתמונה הקלינית הרחבה. לדוגמה רמת תרופה רצויה משתנה בהתאם למטרת הטיפול (גבוה יותר בטיפול במחלה פריאנאלית או לצורך הגעה לריפוי רירית המעי) ונוכחות של נוגדנים כנגד התרופה עשויים להעלים עם העלאת מינון התרופה אך רק ברמה לא גבוהה מדי. לכן אין לראות ברמות תרופות או בסף מסוים של רמת תרופה נתון מחייב לפעולה כל שהיא ויש להשתמש בתשובות הבדיקה בראי התמונה הקלינית כולה. אותה התשובה עשויה להוביל לדרכי פעולה שונות אצל מטופלים שונים. בעת כתיבת מסמך זה, אין עדות מספקת לתועלת במדידת רמת תרופות ביולוגיות מקבוצות אחרות מאשר נוגדני TNFα כגון vedolizumab (Entyvio) ו-ustekinumab (Stelara).

## הגדרת הצורך:

אוכלוסיית הילדים עם מחלות מעי דלקתיות הינה אוכלוסייה רגישה, מוגבלת בגודלה וקיימים בה מאפיינים ייחודיים אשר אינם קיימים באוכלוסייה המבוגרת. חומרת המחלה בילדים, השפעתה על גדילה והתבגרות ושיעור הילדים עם IBD המטופלים בתרופות ביולוגיות מחדדים את הצורך בטיפול אופטימאלי, מוכוון ניטור רמה באוכלוסייה זו. טיפול מוכוון רמה עשוי לשפר את יכולת הרופא המטפל להגיע למטרות הטיפוליות בכללן: הפוגה עמוקה וממושכת, גדילה והתבגרות תקינים, מניעת סיבוכים ומניעת פגיעה משמעותית באיכות החיים. אי לכך קיים צורך להגדיר את ההתוויות למדידת רמת תרופות ביולוגיות ונוגדנים כנגדן בילדים עם מחלות מעי דלקתיות.

## המלצות:

1. המלצה על מדידת רמה ונוגדנים של תרופה ביולוגית תינתן אך ורק על ידי גסטרואנטרולוג ילדים.
2. מדידת רמת תרופה ונוגדנים תאושר כאשר קיים סימן קליני (סימפטומים), רקמתי (אנדוסקופיה), רדיולוגי (MRE, CTE) או סונר מעי) או ביוכימי (מדדי דלקת גבוהים, קלפרוטקטין גבוה בצואה) לחוסר תגובה, תגובה חלקית או אובדן תגובה לטיפול ביולוגי נוגד TNFα.
3. בזמן הפוגה קלינית וביוכימית יהיה ניתן למדוד רמת תרופה ונוגדנים כפעם בשנה, לפי שיקול הגסטרואנטרולוג המטפל.

1. Ruel J, Ruane D, Mehandru S et al. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:88-98.
2. Stein R, Lee D, Leonard MB et al. Serum infliximab, antidrug antibodies and tumor necrosis factor predict sustained response in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1370-7.
3. Sharma S, Eckert D, Hyams JS et al. Pharmacokinetics and exposure efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:783-92.
4. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1580-1588.
5. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:620-8.
6. Merras-Salmio L, Kolho KL. Clinical use of infliximab trough levels and antibodies to infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:344-7.
7. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:522-530
8. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G et al. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1126-1135.
9. Mazor Y, Almog R, Kopylov U et al. Adalimumab drug and antibodies levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:620-628.



**האיגוד הישראלי  
לגסטרואנטרולוגיה  
ותזונה בילדים**

**המכון לאיכות  
ברפואה**



**ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה**