

# נייר עמדה: בדיקת רמות של תרופות ביולוגיות בילדים הלוקים במחלות מעי דלקתיות

תקציר:

הטיפול בתרופות ביולוגיות מסוג נוגדי TNFα כגון infliximab ו־adalimumab בילדים הלוקים במחלות מעי דלקתיות גבר מאוד בעשור האחרון. מחקרים רבים במבוגרים ובילדים העלו קשר ישיר בין רמת התרופה הביולוגית בדם לתוצאים רבים בקרב חולים אלו, והוכח שקיימת חשיבות רבה למדידת רמת התרופה ורמת הנוגדנים כנגד התרופה במצבים שונים של חוסר תגובה לטיפול. בסקירה זו מפורטות ההמלצות של האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ילדים, בהן ההוריות למדידת רמת תרופות מסוג נוגדי TNFα ונוגדנים כנגדם בילדים עם מחלות מעי דלקתיות. ההמלצה על בדיקות אלו תינתן אך רק על ידי גסטרואנטרולוג ילדים במצבים של עדות לדלקת פעילה על סמך ממצאים קליניים, ממצאי מעבדה, ממצאים אנדוסקופיים או ממצאים בבדיקות דימות. בנוסף אנו ממליצים, כי בזמן הפוגה קלינית וביוכימית ניתן יהיה למדוד רמת תרופה ונוגדנים פעם בשנה. אנו סבורים כי יישום המלצות אלו ייטיב את הטיפול בילדים הלוקים במחלות מעי דלקתיות.

דרור שובל<sup>1,2</sup>  
דן טרנר<sup>3</sup>  
עמית אסא<sup>4,2</sup>

<sup>1</sup>היחידה לגסטרואנטרולוגיה ילדים, בית החולים אדמונד ולילי ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן  
<sup>2</sup>הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב  
<sup>3</sup>המכון לגסטרואנטרולוגיה, כבד ותזונה בילדים, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים  
<sup>4</sup>המכון לגסטרואנטרולוגיה, תזונה ומחלות כבד, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח תקווה

**מילות מפתח:** מחלות מעי דלקתיות; קלפרוטקטין; ניטור; תרופות ביולוגיות; נוגדנים.  
**KEY WORDS:** IBD; Calprotectin; Monitoring; Biologic drug; Antibodies

## הקדמה

לפי מחקר שנערך לאחרונה על בסיס נתונים מארבע 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 ובשכיחות רבה יותר של סיבוכים, למרות שיעור גבוה יותר של מטופלים בתרופות ביולוגיות. בנוסף, בגיל הילדות קיימות השלכות ייחודיות, כגון פגיעה בגדילה ביותר ממחצית מהילדים הלוקים במחלת קרוהן, פגיעה בצפיפות העצם, איחור בהתבגרות המינית, והשלכות רגשיות ו חברתיות נרחבות בתקופה רגישה של מציאת הזהות העצמית בתוך החברה [1]. 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 המכריע בנוגדי TNFα, כגון infliximab (Humira) ו־adalimumab (Remicade, Remsima).

## ניגוד אינטרסים:

**דרור שובל** - ייעוץ לחברת AbbVie; מענק מחקר של חברת Takeda.  
**דן טרנר** - ייעוץ לחברות Janssen, Pfizer, AbbVie, Ferring, Biogen, Atlantic Health, Shire, Celgene, Lilly, Neopharm, Roche למענקי מחקר ב־Hospital for Sick Children ותמלוגים.  
**עמית אסא** - ייעוץ לחברת AbbVie; מענקי מחקר של חברות AbbVie, Jansen, Rafa.

במחקרים רבים, הן בחולים מבוגרים והן בילדים, הודגם קשר ישיר בין רמת התרופה הביולוגית בדם לבין תוצאים רבים ובכללם: תגובה לטיפול, כניסה להפוגה, הבראת רקמות, שיעור התלקחויות, שיעור אשפוזים ושיעור ניתוחים [2-5]. הוכח שקיימת חשיבות רבה למדידת רמת התרופה ורמת הנוגדנים כנגד התרופה כאשר המטופל אינו מגיב לטיפול, מגיב באופן חלקי או מאבד תגובה במהלך הטיפול [6]. למדידת הרמה והנוגדנים יש השלכות קריטיות בנוגע להמשך הטיפול בתרופה הביולוגית, התאמת המינון, הוספת תרופה אימונומודולטורית או החלפת הטיפול לתרופה אחרת [7]. הן רמת infliximab [8] והן רמת adalimumab [9] במהלך טיפול הוכחו כמנבאים חשובים להפוגה קלינית הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך.

בשנים האחרונות, העלו מספר עבודות גדולות במבוגרים ובילדים עם מחלות מעי דלקתיות את קיומו של קשר הדוק בין רמת התרופה הביולוגית בסוף תקופת ההשראה (induction) (שבוע 10-14) לבין תוצאים ארוכי טווח, כפי שפורטו קודם לכן [10, 11]. לדוגמה, במחקר שכלל 84 חולי קרוהן, רמת infliximab גבוהה מ־3 מיקרוגרם למ"ל בשבוע 14 הייתה קשורה לירידה בשיעור ההתלקחויות במהלך שלוש שנים לאחר תחילת טיפול, בעוד שנוכחות נוגדנים הייתה קשורה בסיכון הגבוה פי ארבעה לטיפול בסטרואידים בטווח זה [11]. בילדים, רמת infliximab בשבוע 14 הייתה בתאחיזה 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 [10].

שאינם קיימים באוכלוסייה המבוגרת. חומרת המחלה בילדים, השפעתה על הגדילה והתבגרות ושיעור הילדים עם IBD המטופלים בתרופות ביולוגיות מחדדים את הצורך בטיפול מיטבי, מוכוון ניטור רמה באוכלוסייה זו. טיפול מוכוון רמה עשוי לשפר את יכולת הרפוא המטפל להגיע למטרות הטיפוליות, בכללן: הפוגה עמוקה וממושכת, גדילה והתבגרות תקינות, מניעת סיבוכים ומניעת פגיעה משמעותית באיכות החיים. אי לכך, קיים צורך להגדיר את ההוריות (indications) למדידת רמת תרופות ביולוגיות ונוגדנים כנגדן בילדים הלוקים במחלות מעי דלקתיות.

### המלצות

1. המלצה על מדידת רמה ונוגדנים של תרופה ביולוגית בילד עם מחלת מעי דלקתית תינתן אך ורק על ידי גסטרואנטרולוג ילדים.
2. מדידת רמת תרופה ונוגדנים תאושר כאשר קיימת עדות לדלקת פעילה כולל תסמינים קליניים, ממצאים אנדוסקופיים או רדיולוגיים (CTE, MRE) או סקירת על שמע של המעי), וכן מדדים ביוכימיים שונים (CRP, שקיעת דם וקלפרוטקטין) כעדות לחוסר תגובה, לתגובה חלקית או לאובדן תגובה לטיפול ביולוגי נוגד TNFα.
3. בזמן הפוגה קלינית ובייחוד ניתן למדוד רמת תרופה ונוגדנים פעם בשנה לערך, לפי שיקול דעת הגסטרואנטרולוג המטפל. ●

**תודות:** ברצוננו להודות לחברי האיגוד לגסטרואנטרולוגיה ותזונה בילדים על עזרתם בניסוח המסמך.

**מחבר מכותב: עמית אסא**  
 המכון לגסטרואנטרולוגיה  
 תזונה ומחלות כבד  
 מרכז שניידר לרפואת ילדים  
 קפלן 41, פתח תקווה  
 טלפון: 03-9253673  
 פקס: 03-9253104  
 דוא"ל: dr.amit.assa@gmail.com

קיים מידע מוגבל בלבד על הקשר בין רמות תרופה ונוגדנים בזמן הפוגה לבין תוצאי המחלה, אך נראה שקיים קשר לתדירות ההתקפים בעתיד [4,12]. במחקר גדול שהתפרסם לאחרונה, הוכללו 264 חולי מחלות מעי דלקתיות, שלחלקם נמדדו רמות infliximab בזמן הפוגה. נמצא, כי בקבוצה שבה 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 [4]. במחקר אחר, שנבדקו בו מדידה פרואקטיבית (בזמן הפוגה) לעומת מדידה ריאקטיבית (בזמן התקף) בחולי קרוהן ובחולי דלקת כרכשת מכייבת (קוליטיס כיבית), נמצא כי בקבוצת המדידה הפרואקטיבית נצפו פחות התלקחויות בטווח של שנה [12]. לבסוף, במחקר מישראל שפורסם לאחרונה שהוכללו בו ילדים עם מחלת קרוהן, הודגם כי ניטור פרואקטיבי של רמות הומירה היה יעיל יותר בצורה מובהקת מניטור ריאקטיבי, והפחית את שיעורי ההתלקחות עד שנה לאחר התחלת הטיפול [13].

שינוי טיפולי (החלפת התרופה הביולוגית או שינוי המינון שלה) מבוסס על מכלול שיקולים רפואיים ולא רק רמות תרופה. גם פענוח רמת התרופה תלוי בתמונה הקלינית הרחבה. לדוגמה, רמת תרופה רצויה משתנה בהתאם למטרת הטיפול (גבוה יותר בטיפול במחלה פריאנלית או לצורך הגעה לריפוי רירית המעי) ונוכחות של נוגדנים כנגד התרופה ברמה לא גבוהה מדי עשויים להעלים עם העלאת מינון התרופה. לכן, אין לראות ברמות תרופות או בסף מסוים של רמת תרופה נתון מחייב לפעולה כלשהי, ויש להשתמש בתשובות הבדיקה בראי התמונה הקלינית כולה. אותה התשובה עשויה להוביל לדרכי פעולה שונות בקרב מטופלים שונים.

בעת כתיבת מסמך זה, אין עדות מספקת לתועלת במדידת רמת תרופות ביולוגיות מקבוצות אחרות בהשוואה לנוגדני TNFα, כגון vedolizumab (Entyvio) ו־ustekinumab (Stelara).

### הגדרת הצורך

אוכלוסיית הילדים עם מחלות מעי דלקתיות היא אוכלוסייה גרישה, מוגבלת בגודלה, וקיימים בה מאפיינים ייחודיים

### ביבליוגרפיה

1. Ruel J, Ruane D, Mehandru S & 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 & 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 & 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 & 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 & 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 & 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 & 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 & 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.
10. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY & al, Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1708-13.
11. Bortlik M, Duricova D, Malickova K & al, Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2013 Oct;7(9):736-43.
12. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G & al, Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2015;148:1320-9.
13. Assa A, Matar M, Turner D & al, Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared with Reactive Monitoring. Gastroenterology. 2019 [Epub ahead of print].

כרוניקה

## תוצאות מעודדות בניסוי לחיסון נגד שחפת באפריקה



היה 0.3 ל-0.6 ו-100 שנות אדם, בהתאמה. בקרב הנכללים שחוסנו, ריכוז הנוגדנים הסגוליים לזן התרכיב ושכיחות תאי CD4+ 400 סגוליים התגברו לאחר המנה הראשונה ונשארו גבוהים במשך כל זמן המעקב. השפעות לוואי, מחלות חיסוניות קשורות, או אירועי תמותה, קרו בשכיחות דומה בקרב שתי הקבוצות (NEJM 2019; DOI: 10.1056/NEJMoa1909953).

איתן ישראל

טייט וחב' פרסמו עתה תוצאות מעקב של שלוש שנים, לאחר ניסוי בחיסון נגד שחפת באפריקה. התרכיב נקרא M72/AS01E, ונמצאה הגנה של 54% בפני שחפת ריאתית פעילה. מעל 3,700 נכללו במחקר, בין הגילים 18-50 שנים, במדינות זמביה, דרום אפריקה וקניה. הם קיבלו מנה אחת או שתיים של תרכיב, או אינבו. מתוך 1,626 נכללים שחוסנו, 13 לקו בשחפת ריאתית, בעוד שבקבוצת האינבו לקו במחלה 26 איש. שיעור ההיראות

כרוניקה

## קשר בין היחשפות נשים הרות לפלואוריד במי השתייה לבין מנת משכל של הצאצאים



נשים שחיו באזורים עם מי ברז מופלרים (n = 141) בהשוואה למים לא מופלרים (n = 228) היו בעלות ריכוז MUF<sub>56</sub> גבוה משמעותית (0.69 מ"ג/ל לעומת 0.40 מ"ג/ל) ורמת צריכת הפלואוריד הייתה 0.93 לעומת 0.30 מ"ג פלואוריד ביום. לילדים היו ציוני מנת משכל בממוצע (SD) של 107.16 (13.26), טווח 52-143, כאשר בנות הראו ציון ממוצע גבוה יותר (SD) בהשוואה לבנים: 109.56 (11.96) לעומת 104.61 (14.09). הייתה אינטראקציה משמעותית בין מין ילדים לבין MUF<sub>56</sub> המצביעה על קשר דיפרנציאלי בין בנים לבנות. עלייה של 1 מ"ג / ל ב-MUF<sub>56</sub> הייתה קשורה לציון מנת משכל נמוכה של 4.49 נקודות בקרב בנים, אך לא היה קשר מובהק סטטיסטי לציוני מנת המשכל אצל בנות.

במחקר זה, חשיפה של האם לרמות גבוהות יותר של פלואוריד במהלך ההיריון נקשרה לציוני מנת משכל נמוכים יותר בקרב ילדים בגילים 3-4 שנים. ממצאים אלה מצביעים על הצורך האפשרי בהפחתת צריכת הפלואוריד במהלך ההיריון (JAMA Pediatr Published online August 19, 2019. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.1729).

איתן ישראל

הפוטנציאל הניורטוקסי של חשיפה לפלואוריד עורר מחלוקת בנוגע להפלת מים בקהילה. גרין וחב' פנו לבחון את הקשר בין חשיפה לפלואוריד במהלך ההיריון לבין ציוני מנת משכל בקבוצת לידה פרוספקטיבית. המידע התבסס על מחקר אפידמיולוגי בנושא כימיקלים כימיים סביבתיים. ילדים נולדו בין השנים 2008-2012. שיעור של 41% מהם התגוררו ביישובים שסופקו עם מים עירוניים שבערו הפלורה. מדגם המחקר כלל 601 זוגות אם-ילד שגויסו משש ערים מרכזיות בקנדה. הילדים בעת הבדיקה היו בני 3-4 שנים. הנתונים נותחו בין מרץ 2017 לינואר 2019. המדידות כללו פלואוריד בשתן (MUF<sub>56</sub>) והן ממוצעות על פני שלושה שלישים (טרימסטרים) זמינים עבור 512 נשים בהיריון, ובצריכת פלואוריד יומית של האם דווח על צריכת מים ומשקאות זמינה עבור 400 נשים בהיריון. בקרב 512 זוגות בין אם-ילד, הגיל הממוצע (SD) לאימהות היה 32.3 (5.1) שנים, 463 היו בנים ו-264 ילדים היו בנות. נתונים על ריכוזי MUF<sub>56</sub>, ציוני מנת משכל ורבעונים שלמים היו זמינים עבור 512 זוגות בין אם-ילד. נתונים על צריכת פלואוריד של האם ומנת המשכל של ילדים היו זמינים עבור 400 מתוך 601 זוגות אם-ילד.