

המלצות למתן Infliximab (IFX) בהריון והנקה וחיסונים חיים מוחלשים ליילוד

ספטמבר 2022

האיגוד הישראלי לגסטרואנטרולוגיה
האיגוד הישראלי לראומטולוגיה
האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית
החוג הישראלי למחלות זיהומיות בילדים
המרכז הארצי לייעוץ טרטולוגי, משרד הבריאות
המכון הארצי למידע בהרעלות, הקריה הרפואית "רמב"ם"
המרכז לייעוץ תרופתי, מרכז רפואי "שמיר"
מרפאה טרטולוגית, "שיבא- תל השומר"
מרפאת IBD MOM, המרכז הרפואי "שערי צדק"
מרפאה טרטולוגית, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

בחודש פברואר 2022, החליטה ועדת ה- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) מטעם ה- European Medicines Agency (EMA) העוסקת בניטור תופעות לוואי של תרופות להאריך את תקופת האיסור של מתן חיסונים חיים מוחלשים ליילוד לאם שטופלה ב- infliximab (IFX) בהריון, מגיל 6 חודשים עד גיל 12 חודשים, בטענה כי נמצאו רמות IFX מדידות בדמם של תינוקות אלה. הרמות נמצאו גם מעבר לגיל שישה חודשים. בנוסף למציאת רמות מדידות, קיים חשש מדיכוי של המערכת החיסונית ותופעות שליליות בעקבות מתן אפשרי של חיסונים חיים. לכן, ה- PRAC החליטה על הארכת המגבלה עד גיל 12 חודשים.

בנוסף לכך, ה- PRAC פרסמה המלצה להימנע ממתן חיסונים חיים מוחלשים לתינוקות שנחשפו ל- IFX בהנקה, דרך חלב האם, אלא אם כן בבדיקת דם הנערכת לתינוק, רמות התרופה אינן מדידות.

ההמלצות הנ"ל אינן עומדות בקנה אחד עם ההמלצות המקובלות בישראל, ועל כן התכנסה וועדה שכללה מומחים מתחום הטרוטולוגיה, פרמקולוגיה קלינית, ראומטולוגיה, גסטרואנטרולוגיה, מחלות זיהומיות ורוקחות קלינית.

להלן סיכום והמלצות הוועדה:

התרופה IFX משתייכת מבחינה פרמקולוגית לקבוצת התרופות -

Tumor Necrosis Factor alpha inhibitors המשמשת כטיפול במגוון של מחלות, מתחומים שונים, ובעיקר מחלות ראומטולוגיות וגסטרואנטרולוגיות.

במהלך ההיריון

IFX הינו נוגדן מונוקלונלי מסוג Chimeric human-murine IgG, בעל משקל מולקולרי של כ-149,100 דלטון. לאור משקל מולקולרי גבוה, תכשיר זה ככל הנראה לא עובר את השלייה בשלב יצירת האיברים בעובר (organogenesis). IFX הינו בעל זרוע Fc אשר באמצעותה התרופה חוצה את השלייה ועוברת באופן פעיל לצד העוברי עם התקדמות ההיריון, כאשר המעבר מתחיל בשליש השני, עם ביטוי הקולטן FcRn, ונהיה משמעותי יותר לאחר שבוע 22. ככל הנראה, מבין כל התרופות בקבוצה זו, ל- IFX האפיניות (זיקה) הגבוהה ביותר לקולטן FcRn אשר מאפשר את חציית השלייה.

עד כה, בקווים המנחים מישראל ומהעולם, ההמלצה הייתה להימנע ממתן חיסון חי מוחלש ליילוד שנחשף תוך רחמית ל TNF- alpha inhibitor כלשהו, למשך 5 עד 7 חודשים מהלידה.

החיסונים הרלוונטיים בסוגיה זו הינם חיסונים חיים מוחלשים: Oral Polio Vaccine (OPV) ו- Rota virus vaccine - שני חיסונים אשר נמצאים בתכנית חיסוני השגרה של משרד הבריאות בישראל, וניתנים לתינוק עד גיל 6 חודשים. כמו כן, קיים חיסון נוסף - Bacillus Calmette -Guerin (BCG) - חיסון נגד שחפת, הניתן לאוכלוסיות בסיכון.

ישנם מספר פרמטרים פרמקוקינטיים המשפיעים על מעבר תרופות מקבוצת TNF- alpha inhibitors דרך השלייה לצד העוברי.

בשאלה של מעבר התרופה מסוג TNF- alpha inhibitors דרך השלייה והימצאות רמות התרופה בדמו של התינוק אנו בודקים את הפרמטרים הבאים:

1. הגורם החשוב ביותר הוא נוכחות קולטן Fc
2. סוג התכשיר TNF- alpha inhibitors (למשל, תוספת שרשראות PEG המקשה על המעבר, אפיניות לקולטן ועוד)
3. זמן מחצית החיים של התרופה
4. שבוע ההיריון בו הופסק השימוש בתכשיר (במידה והופסק) בהקשר של הימצאות הקולטן בשלבי הריון השונים

בספרות קיימים מספר מחקרים אשר הציגו רמות מדידות של IFX בדם היילוד לאחר חשיפה תוך רחמית לתרופה. במספר מחקרים נמצאו רמות מדידות גם לאחר ששת החודשים הראשונים לחיי התינוק, כאשר במקרה אחד נמדדו רמות בדמו של התינוק בגיל 12 חודשים. קיים ויכוח לגבי המשמעות הקלינית של ממצאים אלו.

מבחינת השפעה אפשרית על תחלואה נלווית של תינוקות שנחשפו לתרופה IFX בהיריון, מחקר ה- PIANO

(Pregnancy Inflammatory bowel disease And Neonatal Outcomes) הינו מחקר גדול בנושא אשר שם לו למטרה ליצור מאגר נתונים רחב של נשים בהריון אשר נוטלות טיפול ל- Inflammatory Bowel Disease (IBD). המחקר בדק האם תרופות אלו משפיעות על שיעור הסיבוכים בהריון. בין קבוצות המחקר השונות, היו גם נשים אשר נחשפו ל IFX במהלך ההיריון.

לא נצפו הבדלים בתוצאים הניירו-התפתחותיים בתינוקות וילדים בין הקבוצות השונות. כמו כן, הייתה שונות רבה בריכוזי התרופה אשר נמדדו בדמם של התינוקות. מחקרים נוספים הראו כי תינוקות שנחשפו לתרופות מקבוצת TNF- alpha inhibitors אינם נוטים לסבול מזיהומים, אשפוזים, אלרגיות ועיכוב התפתחותי בשיעור גבוה מזה הקיים אצל תינוקות שנולדו לאימהות שלא טופלו בתרופות אלו.

בשנת 2010 פורסם תיאור מקרה של תינוק בן 4.5 חודשים שנפטר מ- BCG מפושט. התינוק נולד בריא, בשבוע 36+6, לאם חולת קרוהן אשר טופלה ב- IFX במהלך כל ההיריון. בגיל 3 חודשים, התינוק קיבל חיסון ל- BCG ואז החלה התדרדרות במצבו עד לפטירתו כעבור חודש וחצי. סיבת הפטירה, BCG מפושט, נתמכה על ידי נתיחה לאחר המוות. מקרים נוספים (4 מקרים שדווחו לרשויות אך לא פורסמו) בהם דווח על פטירת תינוק לאחר חשיפה תוך רחמית ל- IFX וקבלת חיסון BCG היו דלים מבחינת המידע אודותיהם (ללא רקע רפואי ומשפחתי, ללא ציון קשר הזמנים בין מתן החיסון למוות וללא ממצאי נתיחה לאחר המוות).

לא מצאנו דיווחים בספרות על מקרי תמותה של תינוקות שנחשפו לתרופה IFX וקיבלו בהמשך חיסון נגד Rota ו- OPV. אולם, ההנחיה להימנע מחיסונים אלו בששת החודשים הראשונים לחיי התינוק נשענת על עיקרון הזהירות המונעת, על מנת שלא יהיו מקרים הדומים למקרה ה- BCG בעתיד.

ההנחיה לאישה בהיריון כיצד לנהוג בנוגע למתן חיסונים חיים מוחלשים לתינוק הינה אינדיווידואלית.

חשוב לציין כי אין צורך להפסיק את הטיפול בתרופות אלה במהלך ההיריון. יתרה מזאת, הפסקת הטיפול עלולה להחמיר את מצב המחלה הבסיסית של האם ולסכן את חייה ואת חיי העובר (כתלות בהתוויה לשמה ניתן הטיפול).

ההחלטה על המשך הטיפול בהריון צריכה להתבסס על שיקולים קליניים. בנשים שמחלתן קשה, יחס תועלת/סיכון יכול להצדיק את המשך הטיפול בהריון.

במהלך ההנקה

רמות מדידות של IFX נמצאו בחלב האם במספר מחקרים, אולם לא דווחו תופעות לוואי חריגות בילדים אלו. כמו כן, במקרה אחד תוארה הצטברות של התרופה בחלב האם מספר ימים לאחר קבלת מנת התרופה לעומת בדיקה שנלקחה כיממה לאחר מתן התרופה.

בספרות קיים תיאור מקרה אחד על רמות מדידות של התרופה בדמו של התינוק היונק, לאחר חשיפה בהנקה בלבד (ולא במהלך ההריון). הרמות במקרה זה היו נמוכות – רמה זו אינה גבוהה דיה על מנת ליצור דיכוי חיסוני פוטנציאלי אצל התינוק אשר עלול לסכן את חייו.

התרופה הינה נוגדן מונוקלונלי מסוג Chimeric human-murine IgG, בעל משקל מולקולרי גבוה ו- (RID- Relative Infant Dose) (0.32%-3%) נמוך. מערכת העיכול של היילוד (ובוודאי של הפג) עדיין לא בשלה בימים הראשונים ולכן, התרופה, קרוב לוודאי, לא עוברת פירוק (degradation). גודלה של המולקולה אינו מאפשר ספיגה סיסטמית גבוהה, ועד היום, לא תוארו השפעות שליליות בתינוקות שנחשפו לתרופה רק דרך החלב. לכן, הרמות בחלב האם אינן משקפות, בהכרח, את הסיכון הפוטנציאלי לתינוק היונק.

נדגיש כי חשיבות ההנקה לאם ולילוד מהיבטים שונים ידועה לכל וחשיפה לתרופה דרך חלב האם אינה סיבה לא להניק.

עיקרי ההחלטות:

- אישה שטופלה ב- IFX מעבר לשבוע ה-20 להריון: אין לחסן את התינוק **בששת החודשים הראשונים** לחייו בחיסונים חיים מוחלשים - Rota, OPV (ההמלצה נותרה ללא שינוי).
- עקב מקרה של תמותת תינוק אשר דווח כתוצאה מחיסון BCG וחשיפה ל- IFX תוך רחמית, וארבעה מקרי תמותה נוספים לאחר מתן חיסון זה, ללא ברור מעמיק לגבי סיבת המוות, הוחלט לקבל את המלצת ה- PRAC ולכן: אישה שטופלה ב- IFX מעבר לשבוע ה-20 להריון, אין לחסן את התינוק **בשנה הראשונה** לחייו בחיסון BCG (המלצה חדשה).
- תינוק שנחשף ל IFX **בהנקה בלבד** (ללא חשיפה במהלך ההריון), **יכול** לקבל חיסונים חיים מוחלשים כרגיל, ללא צורך בבדיקות של רמות התרופה בחלב אם/ בדם התינוק היונק (ההמלצה נותרה ללא שינוי).
- **אין** לראות ב- IFX מקרה פרטני של "class effect" כי האפיניות של התרופה לקולטן FcRn הינה הגבוהה ביותר מבין התרופות השייכות לקבוצת נוגדי TNF. על- כן, ההנחיות הנ"ל מתייחסות רק לתרופה זו.

מקורות:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-february-2022>
2. Porter, Charlene, et al. "Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer." *Journal of reproductive immunology* 116 (2016): 7-12.
3. המלצות המתייחסות לטיפול בחוסמי TNF מקוריים וביוסימילאר לקראת היריון ובהמשכו 2021, האיגוד הישראלי לראומטולוגיה.
4. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, Ullman T, Glover S, Valentine JF, Rubin DT, Miller J, Abreu MT. "Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease". *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):286-92.
5. Mahadevan U, et al. "Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* 160.4 (2021): 1131-1139.
6. Duricova, Dana, et al. "Safety of anti-TNF-alpha therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: a controlled, multicenter observation." *Inflammatory bowel diseases* 25.4 (2019): 789-796.
7. Moens, Annick, et al. "Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 51.1 (2020): 129-138.
8. Matro, Rebecca, et al. "Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development." *Gastroenterology* 155.3 (2018): 696-704.
9. Cheent, Kuldeep, et al. "Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease." *Journal of Crohn's and Colitis* 4.5 (2010): 603-605.
10. Fritzsche, Juliane, et al. "Infliximab and adalimumab use during breastfeeding." *Journal of clinical gastroenterology* 46.8 (2012): 718-719.
11. Birru Talabi M, Clowse MEB. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May;32(3):238-246.
12. Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020 Feb-Apr;44-45.
13. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 11;12:621247.