

קווים מנחים לטיפול בלירגלוטייד בילדים בגיל 12 עד 18 שנים

הוכן על ידי:

פרופ' זהר לנדאו
פרופ' שלומית שליטין
ד"ר אביבית ברנר
ד"ר שושנה ראט
ד"ר מיכל בן עמי
ד"ר שירה הראל

בשם:

האיגוד הישראלי לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית

מאי 2023

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינם באים במקום שיקול דעתם בכל מצב נתון

חברי הועדה:

פרופ' זהר לנדאו

פרופ' שלומית שליטין

ד"ר אביבית ברנר

ד"ר שושנה ראט

ד"ר מיכל בן עמי

ד"ר שירה הראל

הקדמה

השמנה הינה אתגר בריאותי ציבורי כלל עולמי ששכיחותו עולה ברחבי העולם בעשורים האחרונים. מגיפת ההשמנה בילדות הפכה להיות בעייה בריאותית ציבורית במדינות רבות בעולם, כולל בישראל, גם בגיל הפדיאטרי.

התפתחות של השמנה מושפעת משילוב של גורמים: גנטי, התנהגותי (היעדר פעילות גופנית, צפייה בטלוויזיה, צריכה של משקאות ממותקים וכדומה) וסוציאקונומי (אכילה מחוץ לבית, חשיפה גוברת לתקשורת המונים ולפרסומות). השמנה בילדות מקושרת עם מחלות שונות, מיידיות ובטווח הרחוק כגון: דום נשימה בשינה, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, סוכרת מסוג 2, כבד שומני, לחץ תוך גולגלתי מוגבר (pseudotumor cerebri), מחלות לב, שבץ, תחלואה אורטופדית, תחלואה נפשית, אוסטיאוארטריטיס וסוגים מסוימים של סרטן.

ילדים עם השמנת יתר עלולים להפוך למבוגרים עם השמנת יתר המקושרת לתחלואה ותמותה מוגברת. בשל כך, השגת שליטה על מגיפת ההשמנה בילדות קיבלה עדיפות עליונה במה שנוגע לבריאות הציבור ברחבי העולם.

התחלת התערבות טיפולית מוקדמת בגיל הצעיר עשויה לסייע משמעותית בהאטת הידרדרות ומניעת התפתחות תחלואה קשה משנית להשמנה המובילה לתמותה מוקדמת.

למרות ההתקדמות בהכרת ההשמנה כמחלה כרונית, לקהילה הרפואית בעולם בכלל, ובישראל בפרט אין מספיק כלים טובים לטיפול במחלת ההשמנה. שינוי באורח חיים הוא שלב הכרחי, אך לרוב לא מספק מענה כטיפול יחידני וההצלחות לאורך זמן אינן רבות. מנגד, ניתוחים בריאטריים שמורים לאוכלוסייה מצומצמת של מתבגרים עם השמנה קיצונית. מצב זה הוביל לפער טיפולי ומותיר ילדים ומתבגרים רבים ללא מענה רפואי ראוי.

עד לשנים האחרונות, הטיפול התרופתי היחיד שאושר לשימוש במתבגרים עם השמנה מגיל 12 ומעלה היה ORLISTAT (קסניקל), הגורם לירידה בספיגת שומנים מהמזון, אך מלווה בתופעות לוואי בייחוד גסטרואינטסטינליות, כגון שלשולים וגזים מרובים, ולפיכך, עם היענות ירודה לטיפול בקרב מתבגרים. בנוסף, הירידה במשקל עם שימוש בתרופה זו הינה קטנה וזניחה.

בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך בתחום הטיפול בהשמנה במבוגרים עם פיתוח תרופות אנלוגיות להורמון GLP-1 (Glucagon-like-peptide 1), הורמון המופרש ממערכת העיכול ומשפיע על מנגנוני רעב ושובע במוח כמו על איברים נוספים בגוף (כמו לבלב, כבד, קיבה ועוד).

בשנת 2020 פורסם מאמר ב - The New England Journal of Medicine על ידי Aaron Kelly וחבריו המדגים את תוצאות הבטיחות והיעילות של הטיפול בתרופה מסוג אגוניסט לרצפטור להורמון GLP-1 בשם LIRAGLUTIDE במינון של 3 מ"ג ליום (שם מסחרי: SAXENDA) בילדים בגיל 12 עד 18 שנים עם השמנה קשה. במחקר זה נצפתה ירידה במשקל בעלת משמעות קלינית עם משך טיפול של שנה. הטיפול ניתן בשילוב של הדרכה תזונתית ותוכנית לפעילות גופנית. פרסום זה הוביל לאישור התרופה באינדיקציה של השמנה לצורך ירידה במשקל בקרב ילדים בגיל 12 עד 18 שנים על ידי ה - FDA וה - EMA.

אנו צופים כי בעתיד הקרוב יכנסו לשימוש תרופות נוספות לטיפול בהשמנה, למשל תרופות נוספות ממשפחת האנאלוגים לרצפטור ל- GLP-1, בעלי טווח פעולה ארוך יותר (הניתנים פעם בשבוע).

בהמשך ייתכן שגם התווית הגיל לשימוש תרד (לאור מחקרים בילדים פרה פוברטליים בגילאי 6-12 שנים).

אנו, חברי האיגוד לאנדוקרינולוגיה פדיאטרית סבורים שחשוב לנסות ולמנוע את מגיפת ההשמנה הן ברמה הפרטנית והן ברמה הציבורית. לכן, אנו תומכים בהגברת המאמצים בנושא זה ובחינוך לאורח חיים בריא הן ברמת הכלל והן ברמת הפרט.

הגדרות

1. השמנה בילדות מוגדרת כ-BMI באחוזון 95 ומעלה למין וגיל (תואם BMI 30 ק"ג למטר מרובע ומעלה במבוגרים)
2. השמנה קיצונית בילדות מוגדרת כ-BMI גבוה ב-20% ויותר מאחוזון 95 למין וגיל (תואם BMI של 35 ק"ג למטר מרובע ומעלה במבוגרים)

קריטריונים לטיפול

1. גיל: 12 עד 18 שנים
2. השמנה בילדות (BMI באחוזון 95 ומעלה למין וגיל או BMI מעל 30)
3. משקל גבוה מ- 60 ק"ג
4. המלצה ממומחה באנדוקרינולוגיה ילדים או רופא מומחה העוסק בהשמנה בילדים ובני נוער
5. סיבוכים נלווים להשמנה (BMI בין 30 ל-35):
סיבוכן אחד בדרגת חומרה קשה או 3 סיבוכים בדרגת חומרה קלה (כמפורט מטה)
6. בהשמנה קיצונית בילדות (BMI גבוה ב-20% ויותר מאחוזון 95 למין וגיל או BMI מעל 35) יינתן אישור לטיפול גם ללא אבחנה של תחלואה נלווית להשמנה.
7. תיעוד להשתתפות במסגרת של פעילות גופנית וביקורים אצל דיאטנית לפני ההחלטה להתחלת טיפול

סיבוכים בדרגת חומרה קשה

1. סוכרת סוג 2
2. יתר לחץ תוך גולגולתי
3. דום נשימה בשינה
4. כבד שומני בדרגה קשה
5. יתר לחץ דם המצריך טיפול תרופתי
6. קשיים פסיכוסוציאליים משמעותיים המפריעים לתפקוד יומיומי - מחייב הערכה על ידי פסיכיאטר או פסיכולוג
7. מעורבות לבבית

סיבוכים בדרגת חומרה קלה

1. טרום סוכרת
2. יתר לחץ דם
3. דיסליפידמיה
4. כבד שומני בדרגה קלה עד בינונית
5. דליפת שתן במאמץ
6. תסמונת שחלות פוליציסטיות

7. זיהומים בקפלי עור
8. הפרעה רגשית הכרוכה בהשמנה (דיכאון, חרדה) - מחייב הערכה על ידי פסיכיאטר או פסיכולוג
9. תחלואה אורטופדית משנית להשמנה
10. רפלוקס קיבתי - וושטי

דגשים לפני התחלת טיפול

1. הערכה על ידי תזונאי ומתן תוכנית לשינוי באורח החיים
2. הערכה על ידי אנדוקרינולוג ילדים או רופא העוסק בתחום ההשמנה:
 - א. הערכה של חומרת ההשמנה
 - ב. אנמנזה משפחתית של גידולים בבלוטת התריס ו- MEN
 - ג. לשקול הצורך בבירור אטיולוגיה: סיבות גנטיות (מונוגניות וסינדרומטיות) וסיבות אנדוקריניות
 - ד. בדיקה גופנית
 - ה. מדידת לחץ דם
 - ו. בירור מעבדתי: ס. דם, כימיה מלאה כולל פרופיל שומנים, גלוקוז ואינסולין, המוגלובין A1C, פרופיל הורמונלי לפי הצורך
 - ז. אולטרה-סאונד בטן להערכה של כבד שומני ואבנים בכיס מרה
 - ח. הערכה על ידי פסיכולוג/פסיכיאטר - לפי הצורך
 - ט. הערכה על ידי אורטופד - לפי הצורך
 - י. בדיקה במעבדת שינה - לפי הצורך
 - יא. שיחה על הציפיות מהטיפול והגדרה של הצלחה טיפולית
3. מתן מרשם ראשון ל- 4 חודשים עם הסבר על עלייה הדרגתית במינון עד מינון מקסימלי של 3 מ"ג ליום או המינון המקסימלי הנסבל, ללא תופעות לוואי משמעותיות.

ארבעה חודשים ראשונים לטיפול (חודש ראשון של עלייה הדרגתית במינון + 3 חודשים של טיפול במינון מקסימלי)

- א. מעקב אצל תזונאי
- ב. מעקב אצל אנדוקרינולוג ילדים או רופא העוסק בתחום ההשמנה
- ג. המשך טיפול במידה וחלה ירידה של 4% במשקל

המשך מעקב וטיפול

- א. מעקב אצל תזונאי
- ב. מעקב אצל אנדוקרינולוג ילדים או רופא העוסק בתחום ההשמנה
- ג. המשך טיפול במידה והירידה במשקל נמשכת או אין עלייה במשקל
- ד. בדיקות דם פעם בשנה: ס. דם, כימיה רחבה כולל פרופיל שומנים, HbA1c

משך הטיפול

- א. מהספרות העוסקת במבוגרים וילדים נראה כי בהפסקת הטיפול יש לרוב עלייה מחודשת במשקל
- ב. אין כרגע המלצות הנוגעות למשך הטיפול
- ג. יש לשקול הפסקת טיפול לאחר התייצבות במשקל ושמירה על אורח חיים בריא

:References

1. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med* [Internet]. 2022 Aug 5 [cited 2022 Aug 7]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35883220/>
2. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Nov 26];92(2):251–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065514/>
3. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 26];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836431/>
4. di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2022 Nov 26];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760948/>
5. Zhao G, Zhang Q, Wu F, Yin S, Xie Y, Liu H. Comparison of weight loss and adverse events of obesity drugs in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 26];15(9):1119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36039827/>
6. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2022 Nov 26];382(22):2117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233338/>
7. Tyson N, Frank M. Childhood and adolescent obesity definitions as related to BMI, evaluation and management options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 26];48:158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838829/>



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה