

04 יולי 2007
י"ח בתמוז, התשס"ז
07940607

לכבוד
דר' מיכאל דור
ראש אגף רפואה ומ"מ ראש מינהל רפואה
משרד הבריאות

הנדון: המלצות הטיפול ב-AVANDIA (Rosiglitazone) בחולי סוכרת - מעודכן
סימוכין: מכתבנו בנושא מיום 4.6.07 מסי' 06307207

שלום רב,

מאז מכתבנו הראשון, אשר בסימוכין, בנושא הטיפול באבנדיה בישראל פורסמו תוצאות ראשוניות של ה- RECORD, ותגובות של רופאים מובילים בעולם בעיתונים כמו BMJ & NEJM. לאור השאלות והספקות, אשר עלו ממאמרים אלו, המועצה רואה חובה לחזור ולהמליץ על הנחיות ברורות לשימוש בתרופה בישראל. המלצות אלה עשויות להשתנות בד בבד עם פרסום מידע עדכני אודות פרופיל הבטיחות של אבנדיה. ככלל יש להעריך את התועלת לעומת סיכון של כל טיפול תרופתי לאיזון סוכרת, בפרט בחולה הסובל ממחלת לב איסכמית ו/או אי ספיקת לב. בטיפול באבנדיה, יש להתחשב בסיכון המוגבר מעט להחמרת אי ספיקת הלב או להתפתחות אוטם שריר הלב, כנגד הפחתת הנזק ארוך הטווח, הכרוך בסוכרת לא מאוזנת, בחולה הזקוק לאבנדיה לאיזונה.

המלצותינו הן:

1. בחולה עם מחלת לב איסכמית יציבה ללא אי ספיקת הלב (על רקע סיסטולי או דיאסטולי), המאוזן היטב תחת אבנדיה ללא תופעות לוואי, אין מקום להפסיק הטיפול הקיים.
2. בחולה עם מחלת לב איסכמית בלתי יציבה ו/או מחלה כלילית פעילה ו/או אי ספיקת הלב (על רקע סיסטולי או דיאסטולי), רצוי לשקול הפסקת הטיפול הקיים באבנדיה.
3. בחולים בהם קיים סיכון להתפתחות אי ספיקת לב (למשל EF מתחת ל- 40 או עדות להפרעה דיאסטולית) יש לנקוט משנה זהירות ולשקול הפסקת הטיפול.
4. בחולים אשר בהם קיימת הוריה קלינית להתחיל בתרופה יש לנקוט גישה זהירה ולוודא דרך אנמנזה ובדיקה גופנית, שאינם סובלים ממחלת לב כלילית סימפטומטית.
5. לגבי חולים בהם יש עדות למחלת לב כלילית, אך הם מאוזנים היטב, על הרופא לשקול בכל מקרה לגופו את התועלת הצפויה מהשיפור באיזון המטבולי לעומת הסיכונים הקרדיווסקולאריים.
6. יש לנקוט משנה זהירות במתן התרופה לחולים עם נפרופתיה סוכרתית מתקדמת.
7. בחולים המטופלים באבנדיה, יש לשים לב לכך שרמת ה- LDL נשמרת בתחום ההנחיה הרפואית.
8. בחולים הזקוקים לאיזון טוב יותר של הסוכרת ושאינם מניעה* לטיפול באינסולין יש לשקול טיפול באינסולין קודם תוספת של אבנדיה.

*מניעה הינה סיבה רפואית או פסיכו-סוציאלית.

| | |
|------------------------------------------------|---------------------------|
| המועצה הלאומית למניעה וטיפול במחלות לב וכלי דם | המועצה הלאומית לסוכרת |
| פרופ' אלכס בטלר - יו"ר | פרופ' איתמר רז - יו"ר |
| פרופ' דוד חסדאי | פרופ' מרדכי רביד |
| האיגוד הקרדיולוגי בישראל | האגודה הישראלית לסוכרת |
| פרופ' בזיל לואיס - יו"ר | דר' חוליו וינטטיין - יו"ר |
| | דר' אילנה הרמן-בהם |
| המועצה הלאומית לבריאות הקהילה | איגוד רופאי המשפחה |
| דר' אשר אלחיאני - יו"ר | דר' שלמה וינקר - מזכיר |
| דר' אמנון להד | דר' ברוך יצחק |

העתקים:

פרופ' אבי ישראלי, מנכ"ל משרד הבריאות
דר' בעז לב, המשנה למנכ"ל משרד הבריאות
מר יאיר עמיקם, סמנכ"ל להסברה ויחסים בינלאומיים, משרד הבריאות
גב' גרסיאלה ביל-כהן, מנהלת תחום המועצות הלאומיות

נספח:

רוזיגליטזון ותרופות נוספות מקבוצת ה- PPAR gamma הן תכשירים המשפרים משמעותית את האיזון המטבולי בחולי סוכרת, אשר בהם לא מושג איזון מיטבי ע"י טיפול פומי. מחקר ענף על ההשפעה החוץ גליקמית של תרופות אלה הראה יתרונות בתחום שינוי מאגרי השומן והשפעה על פעילות האנדוטל. במחקרים קליניים נמצאה נטייה לאגירת נוזלים, לכן השימוש בתרופות אלה הוגבל בחולים עם אי ספיקת לב.

ברוב המחקרים אשר כללו קבוצות טיפול וקבוצות בקרה, היה מספר המשתתפים קטן מכדי לאפשר מסקנות ברורות באשר למידת הסיכון הקרדיווסקולארי. מתאנליזה של 42 מחקרים אשר פורסמה ב- NEJM במאי 2007 גרסה שהשימוש ברוזיגליטזון כרוך בעליה משמעותית בסיכון לאוטם בשריר הלב (עודף סיכון בשיעור 1.43) ועליה משמעותית בסיכון לתמותה ממחלות לב (עודף סיכון בשיעור 1.64).

גם ניתוח נוסף, אשר בוצע על-ידי חברת התרופות, מצא עלייה בתחלואה, אם כי קטנה יותר. בספרות הרפואית התעורר ויכוח לגבי עוצמת הנתונים והסיכון למול התועלת שבשימוש בתרופה.

למרות הספקות הצטרפו מספר חוקרים מובילים לאזהרות בדבר הסיכונים שבהמשך השימוש בתרופה. בבריטניה נמשך מחקר פרוספקטיבי רנדומלי המשווה טיפול ברוזיגליטזון לטיפול במתפורמין וסולפניל אוראה. בקבוצה של 4,447 חולים בסוכרת מטיפוס 2. הועדה המפקחת על המחקר ביצעה אנליזת ביניים בלתי מתוכננת. ניתוח התוצאות הראה ששיעור האירועים של אוטם בשריר הלב לא היה שונה משמעותית בשתי הקבוצות 1 לעומת 1.08 בקבוצת המתפורמין והרוזיגליטזון. כצפוי, בקבוצת הרוזיגליטזון היו יותר מקרים של אי ספיקת לב. עם זאת, החוקרים ציינו כי לתוצאות אין תוקף סטטיסטי מספיק על מנת לסתור את תוצאות המתאנליזה.

במחקר לא רנדומלי, קבוצת חוקרים מארה"ב בראשות McAfee, קיבצו נתונים מחברת ביטוח גדולה ונתונים ממאגרי היצרן של רוזגליטזון (GSK) שה"כ למעלה מ- 30,000 מטופלים, לא נמצא הבדל בסיכון לאוטם או לניתוח מעקפים בין החולים אשר טופלו ברוזיגליטזון לבין אלה אשר טופלו במתפורמין. כפי שהדגשנו, הויכוח בנושא זה עודנו בעיצומו וקשה לגבש עמדה חד משמעית לנוכח תוצאות המחקרים שונים, יש מקום להמתין לנתונים נוספים, בעיקר ממחקרים רנדומלים גדולים וטובים.

עם זאת, לאור זאת שישנו חשש לגבי התרופה, חובה עלינו לנקוט גישה זהירה וסלקטיבית לגבי הטיפול ברוזיגליטזון.