

**טיפול באסתמה ע"י משאפים משולבים (ICS+LABA) והנחיית ה FDA – האם עלינו לשנות
משהו מהתנהלותינו.
פרופ' יצחק כץ**

נראה שעיקר הסערה פרצה בשלהי נובמבר 2005 למרות שהאירוע בתאריך זה היה בעל משמעות משנית. FDA שחרר הצהרה בה דרש מיצרני התרופות Advir, Serevent Diskus (gsk), Foradil Aerolizer (Novartis) להוסיף אזהרה על התרופות כי תרופות אלו עלולות להחמיר התקפי אסתמה ואף לגרום מקרי מוות כאשר אפיזודות אלו מתרחשות. Advir, משווקת בארץ תחת השם Seretide Diskus ונוחלת הצלחה גדולה. Foradil משווקת בארץ תחת השם זהה וכן oxis, והיא מצויה במינון מוקטן בתרופה בשם Symbicort, אף היא מהתרופות הפופולאריות לטיפול באסתמה. בתוך זמן קצר פורסם מסמך משותף של האיגוד הישראלי לרפואת ריאות, האיגוד הישראלי לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית והאיגוד הישראלי לרפואת ריאות ילדים. כותרת המסמך הייתה "טיפול באסתמה בתכשירים המכילים מרחיבי סמפונות ביתא-אגוניסטים ארוכי טווח". המסמך המכיל 2 עמודים סקר את הרקע לדאגה מתכשירי LABA (מרחיבי סמפונות ביתא-אגוניסטים ארוכי טווח) והוסיף הבהרות כפי שהובנו באותם ימים. ראשית, הוכללה גם התרופה Symbicort שלא הוזכרה כלל בהודעת FDA בדיון. כריכה זו הייתה טבעית למדי כי ה Symbicort מכילה LABA גם אם בכמות מופחתת מ Foradil והיא "נמלטה" מאזהרת ה FDA קרוב לודאי רק בגלל העובדה שאינה משווקת בארה"ב. בהמשך, בהודעת ה"איגודים" מופיעה פרשנות נוספת " יש לציין כי אין עדות לסיכון מוגבר בשימוש במשאפים משולבים, (Seretide, Symbicort), המשלבים סטרואידים נשאפים עם מרחיב סמפונות ארוך טווח. אדרבה, השימוש בתכשירים משולבים אלה הוכח בעבודות רבות כיעיל ביותר לטיפול תסמיני אסתמה, שיפור בתפקודי ריאה, שיפור איכות חיים ומניעת אשפוזים והתקפי אסטמה חריפים. " (ההדגשה במקור).

כאילו במענה לפרשנות זו הופיע מאמר בעיתון המוביל New England Journal of Medicine (December 22, 2005), מפרי עטו של ד"ר מרטינו – חבר הוועדה של ה FDA לעניין זה המבהיר כי האזהרה הייתה מכוונת גם לתכשירים משולבים ומספק נימוקים. סיום הפרשה, לעת עתה, היה בשני למרץ 2006 כאשר חברת gsk נענתה לדרישת ה FDA והוסיפה אזהרה בעלון של Advir למינוניהם השונים, LABA, כגון סלמטרול, אחד מהמרכיבים הפעילים של ADVIR DISKUS, עלול להגביר את הסיכון של מוות המשוך לאסתמה. לכן, כאשר מטפלים בחולים הסובלים מאסתמה, רופאים אמורים

לרשום ADVIR DISKUS רק למטופלים אשר מחלתם אינה נשלטת ע"י תרופות בקרה אחרות (למשל ICS במינון נמוך-בינוני) או חולים שחומרת מחלתם דורשת באופן ברור טיפול עם שתי תרופות אחזקה. כדי לא להטעות אף בשוגג בנושא רגיש זה הרי הנוסח בשפת המקור.

"Long-acting-beta2-adrenergic agonists, such as Salmeterol, one of the active ingredients in ADVIR DISKUS, may increase the risk of asthma-related death. Therefore, when treating patients with asthma, physicians should only prescribe ADVIR DISKUS for patients not adequately controlled on other asthma-controller medications (e.g., low- medium – dose inhaled corticosteroids) or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with 2 maintenance therapies."

מחלת האסתמה היא אחת המחלות הכרוניות השכיחות ביותר ולהחלטה מה התרופה המובילה בטיפול במחלה השלכות רפואיות משמעותיות ביותר. אי אפשר גם להתעלם מההשלכות הכלכליות של החלטה מעין זו. גודל השוק בארץ לתרופות לאסתמה בקהילה מוערך בכ 150-200 מיליון ₪. גודל השוק העולמי הוא כ 13 ביליון דולר !!. תרופות משולבות, במכילות LABA + ICS תופסות היום בישראל כ70-65% מהשוק.

סטרואידים בשיאוף (ICS) היוו את התוספת המשמעותית ביותר לטיפול באסתמה בחמישים השנים האחרונות. היום טיפולים אלו נשמעים כמעט טבעיים, אולם חדירתם לשוק הטיפולים באסתמה הייתה איטית ומלווה בקשיים. האפידמיה של התמותה מאסתמה במדינות המערביות המפותחות בשנות השבעים והשמונים של המאה העשרים, תרמה להתפתחות המחקר של הפתופיזיולוגיה של האסתמה. התבססות ההבנה כי אסתמה הנה מחלה דלקתית של הסמפונות יצרה את התשתית הרעיונית לנחיצות הטיפול ע"י תרופות נוגדי דלקת. המועמד הטבעי היו הסטרואידים, יצור ICS, תכשירים סטרואידליים עם פרופיל בטיחותי גבוה והשפעה סיסטמית מועטה היו לכאורה התשובה הטבעית. במאמר מוסגר יש לציין כי כמעט שנשכח כי העלייה בתמותה מאסתמה התרחשה בו זמנית עם זמינות משאפים המכילים חומרים בטא אגוניסטיים קצרי טווח (SABA). SABA הם תכשירים נשאפים בעלי השפעה כמעט מיידית ופעילים לכ 4-6 שעות. עם הופעת הSABA הראשונים הם זכו לפופולאריות עצומה. כמעט בו זמנית הופיעו דיווחים על עליה בתמותה מאסתמה. הויכוח האם הSABA גרמו ליתר תמותה באופן ישיר או רק ע"י הימנעות החולים מטיפול אנטי דלקתי משלים, לא הסתיים מעולם. למרות רקע נוח זה חדירת ICS הייתה איטית למדי. כל המטפלים מכירים עדיין את הביטוי "סטרואידפוביה" בו החולה או בן משפחתו בד"כ אחד ההורים מבקש מהרופא אם אין הוא יכול להציע תרופה ללא סטרואידים. עם רקע זה חדרו ה ICS בהדרגה והרופאים השתכנעו וכך גם המטופלים והוריהם שהתרופה מבוססת ICS, במינונים היעילים חסרה כמעט לחלוטין תופעות לוואי וכי מעלותיה עולות על מגרעותיה באופן בולט. הדיווחים על השגת היעד העיקרי דהיינו ירידה בתמותה הגיעו אף הם. ישראל הייתה מהחלוצות בדיווח על ירידה בתמותה מאסתמה בקורלציה ישירה לעליית השימוש בICS. ולא רק זאת אלא שנצפו תופעות של "יד קלה על ההדק". הרבה חולים לא זכו לאבחון מסודר של אסתמה לפני שהחלו בטיפול ע"י ICS ואחרים טופלו במינונים העולים על הדרוש. מספר עבודות הראו

כי לרוב הגדול של החולים מספיק מינון של עד 200 מיקרוגרם ביום של פלוטיקזון אולם הרוב הגדול מטופלים במינון של 100-500 מיקרוגרם ביום. אגב, מינון גבוהה יותר הוכח שאינו מתורם משמעותית לתועלת, אולם מוסיף תופעות לוואי. המצב לגבי התכשיר הפופולארי השני – בודזונייד דומה מאד. רק כדי להמחיש עובדה זו ראוי לציין כי למעלה מ-80% מהילדים עד גיל 12, מטופלים במשאף המכיל בודזונייד 200 מיקרוגרם בשאיפה, למרות שקיים תכשיר של 100 מיקרוגרם לשאיפה. ז"א ילדים מקבלים לפחות 400 מיקרוגרם ליום של בודזונייד. מצב זה, של שימוש במינונים מוגברים, אינו ייחודי לישראל. באנגליה נעשה נסיון ובאופן ארביטררי הפחיתו את המינון לחולי אסתמה מאוזנים המטופלים בICS, לכדי 50% מהמינון הקודם (בו הם היו כאמור מטופלים ודי מאוזנים). לאחר שנה הסתבר שלא היה הבדל בפרמטרים של החולים שמינונם הופחת לאלו ששמשו כקבוצת ביקורת והמינון נשמר כמקודם. מאידך, אין לנו לנוח על זרי דפנה ולהניח שאנו מטפלים בכל מי שזקוק לטיפול. עדיין קיימים לא מעט חולים אשר היו אמורים להיות מטופלים בטיפול מונע ולא מטופלים. חלק באשמת רופאיהם אולם הרוב הגדול בשל סירובם. לאחרונים אנו חייבים השתדלות ומאמץ.

ברקע, בתחילת שנות התשעים פותחו משאפי ה LABA – משאפים אשר פועלים על הסמפונות במשך 12 ויותר שעות במקום 4-6 שעות, משך פעילות ה SABA. תחילה היו שניסו לשוות ל Salmeterol (SEREVENT), ה LABA של gsk, גם תכונות נוגדי דלקת, אולם טיעונים אלו לא נקלטו. כבר בתחילת שנות ה-90 יזמה חברת gsk (אז עדיין גלקסו) מחקר בו נבדקו שיעורי התמותה בחולים אשר טופלו באופן קבוע בLABA לעומת SABA (ונטולין). במחקר אשר ארך 16 שבועות. במחקר השתתפו כ-25,000 חולים, שני שלישי מהם טופלו ע"י LABA ושליש ע"י SABA. במהלך המחקר נפטרו מאסתמה 14 חולים, 12 אשר טופלו ב LABA ושתיים אשר טופלו בSABA. למרות שההבדלים לא היו משמעותיים סטטיסטית ההבדלים המספריים הטרידו את החברה. ב 1996 החל מחקר נוסף בשם SMART אליו אחזור בהמשך.

במחצית שנות ה-90 הגיעו שתי החברות השולטות בשוק ה ICS למסקנה כי ניתן להרכיב תרופה משולבת המכילה ICS וגם LABA אשר תעניק גם טיפול נוגד דלקת (ICS) וגם הקלה סימפטומטית. ראשונה בשוק הייתה חברת gsk עם Seretide, באירופה וישראל ו Advir (בארה"ב), אולם גם חברת Astra-Zeneca החרתה והחזיקה אחריה עם Symbicort.

לא מעט עבודות הוכיחו את יעילות שני התכשירים הללו. המאמר המצוטט ביותר מכונה FACET אשר פורסם במרץ 1997 בNew England Journal of Medicine ובו הודגם כי ה FEV₁ של חולים אשר טופלו בשילוב של (ICS) 100 Budesonide מיקרוגרם פעמיים ליום משולב ב Formeterol (LABA) 12 מיקרוגרם בכל מנה עלה מ 75% ל-87% בעוד אלו אשר קבלו ICS במינון של 400 מיקרוגרם ליום הגיעו לערכי FEV₁ של 82% בלבד. דהיינו תוספת של פי 4 ICS, 800 ליום לעומת 200 ליום, הייתה פחות יעילה מתוספת של LABA למינון הנמוך יותר. לא רק ערכי הזרימה בשנייה ראשונה –FEV₁ – הראו שיפור החולים המטופלים בתכשירים המשולבים נזקקו לפחות שאיפות עזרה של SABA, ביום ובמהלך הלילה, ועוד פרמטרים. בכל אופן יש לציין כי לא הודגם שיפור בשיעור ההחמרות הקשות. עיקר ההצלחה של משאפים משולבים נובעת מהשטח, המטופלים בשטח הצביעו בידיים והעדיפו את התכשירים המשולבים.

במקביל החלו להתקבל נתונים מדאיגים ממחקר ה SMART. כנאמר למעלה מחקר זה בא לבדוק שיעורי תמותה בחולים המטופלים באופן קבוע ע"י LABA לעומת המקבלים אינבו (פלצבו). מחקר ה SMART לקה בבעיה מהותית כל חולה המשיך להיות מטופל כמקודם ו/או לפי שיקול דעת רופאו. כך שחלק מהחולים קבלו גם ICS או אפילו סיסטמיים בעוד אחרים טופלו רק ע"י LABA/פלאצבו לפי הנחיית המחקר. מסך 26,355 משתתפי המחקר נפטרו מאסתמה 13 חולים. יש לציין כי המחקר לא הסתיים לפי התוכנית כי הFDA הורה להפסיק עקב תוצאות ביניים מדאיגות. מ 13 החולים שמותם יוחס לאסתמה 10 טופלו בסלמטרול (LABA) ושלושה בפלאצבו. 7 מהמתים היו לבנים ו- 8 שחורים ואחד אשר מוצאו לא ידוע (!). בין המטופלים ב LABA אשר מותם יוחס לאסתמה היו 6 לבנים ו 7 שחורים. בין עשרת המתים מקבוצת ה LABA 7 טופלו גם ע"י סטרואידים. בעיבוד הסטטיסטי נמצא כי רק באוכלוסיית השחורים היה ל LABA השפעה מרעה סטטיסטית.

אלו עיקרי הנתונים אשר היו לפני ה FDA ב סוף 2002. כן, כבר בינואר 2003 ה FDA דרש עדכון העלון המלווה את התרופות המכילות Salmeterol. באוגוסט 2005 ישרבה ועדת ה FDA פעם נוספת והחליטה להכליל בהמלצות גם את תרופת ה LABA המתחרה – formeterol, במאמר אשר הוזכר לעיל ופורסם בדצמבר 2005 מסתבר שהיו נתונים די דומים גם לגבי תכשיר זה. ז"א יותר מקרי מוות

במטופלים ב LABA אולם לא ממש מובהקים סטטיסטית. יש להדגיש כי ה FDA – אשר בוועדות שלו ישבו 13 חברים קיבל ההחלטות ללא אף מתנגד (באוגוסט נמנע יחיד), מאידך לא המליץ להוציא את LABA ותכשירים משולבי LABA מהשוק אלא רק קבע כללי זהירות.

היכן אנו עומדים כעת? מצד אחד תרופה שהיצרן, החולים והרופאים מרוצים ממנה והיא תופסת נתח שוק הולך ועולה בכל העולם ובכל קבוצות הגיל. מאידך ממצאים מדאיגים עם רמת ביסוס כמתואר לעיל. יש גם להתמודד עם השאלה למה רוב הרופאים בארץ לא חשו בסכנה אם אכן קיימת בתכשירים משולבים. לשאלה זו תשובה קלה יחסית. שיעור מקרי המוות מאסתמה קטן לשמחתנו ואף מטפל בודד לא יחוש בשינוי בעקבות תרופה זו או אחרת. גם בסקר ארצי נתקשה לחוש בהבדלים קלים. בשנות השמונים למשל, פורסם כי בישראל, בניגוד לכל העולם המערבי אין עליה בשיעור התמותה מאסתמה רק באנליזה שונה אשר הגדילה את המאגר פי חמש ע"י יצירת "גושים" של חמש שנים כל אחת, נמצאה עליה מובהקת בתמותה מאסתמה בישראל. יש לציין ששני המאמרים לא בדקו תקופות זהות לחלוטין. נראה א"כ כי רק התבוננות מעמיקה ומכוונת ע"י "מקצוענים" תלמד אותנו על מגמות עדינות ו"רכות". אני מניח כי שאנשי ה FDA הם מקצוענים, ככל אשר ניתן להיות מקצוענים. עדות, אמנם לא חד משמעית לכיוון זה ניתן למצוא גם במאמרים המוכיחים יעילות התכשירים המשולבים. השיפור נצפה בעיקר בחלק של העקומה בה יעילות ה ICS קטנה- מינונים גבוהים, השיפור בתפקודי הריאות הנו קטן ואין בד"כ שיפור בשיעור ההחמרות הקשות. נקודה נוספת, אין עדיין למיטב ידיעתי אף פרסום המדגים ירידה נוספת בתמותה מאסתמה מאז הוכנסו המשאפים המשולבים לשימוש. מאידך, עבודות רבות מכל העולם מדגימות ירידה בתמותה מאז הכנסת ה ICS לשימוש.

נראה לי כי אין אפשרות להתעלם מהממצאים, לפחות עד אשר יתקבלו ממצאים מרגיעים. להערכתי רק כ 10-15% מחולי האסתמה מתאימים לפרופיל החולים שקבע ה FDA לגבי מי זקוק לטיפול עם תכשיר משולב. היות ובארץ כ 70% מטופלים ע"י תכשירים אלו, אין מנוס מן המחשבה כי רוב המטופלים ע"י תכשירים משולבים היו יכולים להיות מטופלים בהצלחה לא פחותה ע"י ICS בלבד. יתכן שיש לקבוע יעד לאומי להוריד את השימוש במשאפים משולבים מ 70%, לאחוז נמוך יותר באופן משמעותי. להישג זה תהיה גם משמעות כלכלית בנוסף לבריאותית. זכויות הפטנט של תכשירי ה ICS עומדות לפקוע בעוד הרישום של תכשירים משולבים מאוחר בכחמש שנים. אם נחשב שנוכל ברמה הלאומית לחסוך רק 40% מעלות הטיפול באסתמה בקהילה למשך 5 שנים אנו מגיעים לחיסכון של 400 מיליון ₪. חשוב בעצמכם על איזה סכום מדובר ברמה עולמית.