

הנדון: המלצה להכללת אמיטיזה (Lubiprostone) Amitiza בשב"ן

עצירות הינה הפרעה שכיחה וברוב המקרים כרונית ועל רקע תפקודי. בעולם המערבי שכיחות העצירות עומדת על כ-14% מהאוכלוסייה. עצירות תפקודית מוגדרת ע"פ קריטריוני Rome III הכוללים את מספר היציאות לשבוע (פחות משלוש), מרקם קשה של הצואה, מאמץ בצאייה, כאב בעת הצאייה, תחושת נפיחות בטנית ואי נוחות בטנית ותחושת התרוקנות לא מלאה לאחר הצאייה. ע"פ Rome III מצבים אלה צריכים להתקיים בלפחות 25% מהזמן ונמשכים לפחות שלושה חודשים טרם האבחון.

הפרעה תפקודית ראשונית של מערכת העיכול הינה הסיבה השכיחה ביותר לעצירות. במיעוט המקרים העצירות עשויה להיגרם על ידי גורם משני, בעיקר עקב מחלות מבניות (גידול חוסם לדוגמא), תופעות לוואי של תרופות (נרקוטיקה לדוגמא), הפרעות אנדוקריניות (תת תריסיות לדוגמא) או הפרעות נירולוגיות (מחלת פרקינסון לדוגמא).

עצירות קשורה באופן מובהק לירידה באיכות החיים ולירידה בפרודוקטיביות בעבודה (היעדרויות מהעבודה לדוגמא), ובמקביל לעלייה בהוצאות הרפואיות הן של הסובלים ממנה והן של מערכות הבריאות. בחולים עם עצירות כרונית נצפתה ירידה משמעותית במדדים של הערכה פיזיקאלית ומנטלית כחלק ממדדי איכות חיים בהשוואה לקבוצות ביקורת.^{1,2} נמצא כי נפיחות ואי נוחות בטנית הם שני התסמינים שהכי השפיעו על הפגיעה במדדי איכות החיים באוכלוסייה הסובלת מעצירות כרונית.³ עיקר ההוצאות של מערכות הבריאות הוא על תרופות, אשפוזים ופרוצדורות אנדוסקופיות שהן לרוב מיותרות ובשל ניצול לא יעיל של המשאבים. בארה"ב, מספר ביקורי הרופא השנתיים בקהילה כתוצאה מעצירות הוכפל בין תקופת השנים 6-1993 לשנים 4-2001 כאשר בתקופה הראשונה מספר הביקורים עמד על 4 מיליון ביקורים ובתקופה השנייה המספר עלה ל-7.95 מיליון ביקורים שנתיים.⁴ חולים עם עצירות כרונית מבקרים אצל רופאים ובחדרי מיון באופן משמעותי יותר תדיר מאשר חולים ללא עצירות. ממצאים אלה הם הסיבה העיקרית לכך שההוצאות הרפואיות הישירות עבור אוכלוסייה עם עצירות הינן כפולות בהשוואה לאוכלוסייה ללא עצירות.

תסמונת המעי הרגיש (בשל הרגישות הגבוהה והפתולוגית שמקורה בציר מוח - מעי) הינה הפרעה תפקודית של המעי, ומוגדרת כמשלב של תלונות או תסמינים הכוללים: כאב בטני או אי נוחות בטנית (תסמין עיקרי) עם שינוי בהרגלי היציאה (עצירות או שלשול) ותפיחות בטנית, שנמשכות לפחות שלושה חודשים. תסמונת המעי הרגיש הינה הפרעה נפוצה עם שכיחות של 7-10% מהאוכלוסייה.⁵ תסמונת המעי הרגיש מחולקת לשלוש קטגוריות המבוססות על דפוסי הצאייה: תסמונת מעי רגיש עם עצירות (IBS-C), תסמונת מעי רגיש עם שלשול (IBS-D) ותסמונת מעי רגיש מעורבת (IBS-M). חולים עם תסמונת המעי הרגיש מדווחים על ירידה משמעותית באיכות החיים הבאה לידי ביטוי בהפרעה לפעולות יומיומיות, הפרעות במצבי רוח, הימנעות מאוכל ודאגה ממצב הבריאות. חולים הסובלים מתסמונת זאת המלווה בעצירות: IBS-C מבקרים אצל הרופא ובמיון פי 1.5 ופי 1.6 יותר, בהתאמה, בהשוואה לאוכלוסייה שאינה סובלת ממעי רגיש.^{6,7}

נושא נוסף שחשוב לציין בהקשר לעצירות הוא ההשפעה השלילית שיש בשימוש בנרקוטיקה על הפעילות המוטורית של המעי. עצירות כתוצאה משימוש באופיאטים הינה תופעה שכיחה וגם הסיבה הנפוצה ביותר לכך שחולים מפחיתים את מינון האופיאטים או מפסיקים את נטילתם. בחולים הנזקקים ותלויים במשככי כאב אופיאטים, העצירות הנובעת מהאופיאטים עלולה להפריע לאפקטיביות הפחתת הכאב.^{8,9}

האלגוריתם הטיפולי המקובל כיום בסובלים מעצירות כרונית כולל המלצה על שינוי בהרגלי חיים (שתיה ופעילות גופנית), בהמשך צריכת סיבים ובמידה ולא חל שינוי מומלץ לסובלים מעצירות טיפול במשלשלים. השלב הראשון כולל טיפול במשלשלים אוסמוטיים כגון תרכובות מבוססות פוליאיתילן גליקול ללא מלחים ובמידה ואין שיפור ממשיכים לטיפול בלקסטיבים ממריצים כביסקודיל. השפעתם של המשלשלים הלקסטיבים הינה קצרת טווח ומעבר לשינוי במספר היציאות הם אינם מהווים פתרון לכלל הסימפטומים המלווים את העצירות (תפיחות, תחושת חוסר התרוקנות מלאה, כאב והתאמצות ומרקם צואה קשה) שציינו לעיל. השלב הבא באלגוריתם הטיפולי כולל שני סוגי תרופות חדשות לטיפול בעצירות: הראשונה הינה פרוקלופריד (בשמה המסחרי רזולור) המיועדת לטיפול בעצירות כרונית אך רשומה לנשים בלבד. התרופה השנייה, הנמצאת בשימוש בארה"ב מזה כעשור בערך, נקראת לוביפרוסטון (בשמה המסחרי אמיטיזה).

לאמיטיזה (Lubiprostone) Amitiza מנגנון ייחודי המתבסס על שפעול תעלות כלור ברירית המעי המביאות להפרשת נוזל עשיר ביוני כלור ונתרן (המצטרף לכלור) לחלל המעי ולאחריהם מעבר מים מהתווך הבין תאי לתוך חלל המעי. הפרשה זו של נוזל עשיר ביוני כלור ונתרן לחלל המעי מגבירה את תנועתיות המעיים ומזרזת את מעבר הצואה. נמצא כי הטיפול באמיטיזה גם משפר את התסמינים הנלווים לעצירות ובכך מושג אפקט גלובאלי. אמיטיזה

אושרה לראשונה ע"י ה FDA בשנת 2006 ועד היום הונפקו מעל 9 מיליון מרשמים ברחבי העולם. בימים אלו נמצאת אמיטיזה בהליך רישום מתקדם במשרד הבריאות. לאמיטיזה שלוש התוויות:

1. טיפול בתסמונת מעי רגיז עם עצירות (IBS-c) בנשים (מעל גיל 18) במינון של 8 מק"ג פעמיים ביום.
2. טיפול בעצירות כרונית מסיבה לא ידועה (CIC) במבוגרים במינון של 24 מק"ג פעמיים ביום.
3. טיפול בעצירות עקב שימוש באופייטים עם כאב כרוני שאינו ממקור סרטני (OIC) במבוגרים במינון של 24 מק"ג פעמיים ביום.

היעילות והבטיחות של אמיטיזה בחולי עצירות כרונית שמקורה לא ידוע (CIC) במינון 24 מק"ג פעמיים ביום הודגמה בשני מחקרים קליניים, פאזה III, רב מרכזיים, כפולי סמיות, רנדומאליים שנמשכו 4 שבועות וכללו 479 מטופלים. במחקרים אלו נצפה שלכ 60% מהמטופלים הייתה יציאה ספונטנית תוך 24 שעות. בנוסף, המטופלים שקיבלו אמיטיזה חוו שיפור בסימפטומים שקשורים לעצירות, כגון: נפיחות בטנית, אי נוחות בטנית וחומרת העצירות.^{10,11} בנוסף, בטיחות אמיטיזה נבדקה במחקר שנמשך 12 חודשים. תופעות הלוואי השכיחות היו קלות ולא השפיעו על הפסקת המחקר (בחילה, שלשולים, כאבי ראש, כאב בטן, תפיחות בטנית וגזים).¹²

היעילות והבטיחות של אמיטיזה במינון 8 מק"ג פעמיים ביום לטיפול בעצירות בנשים אשר סובלות מ IBS נבדקה בשני מחקרים קליניים, פאזה III, רנדומאליים, כפולי סמיות מול פלצבו אשר נמשכו 12 שבועות וכללו 1171 מטופלות.¹³ בנוסף נערך מחקר המשך שכלל 522 מטופלות ואשר נמשך כשנה. במחקרים נצפה כי שיעור המגיבות לטיפול הולך ועולה עם זמן הטיפול כאשר בחודש הראשון אחוז המגיבות עומד על 17%, כעבור חצי שנה של טיפול אחוז המגיבות עולה ל 35% ולאחר שנה אחוז המגיבות הינו מעל 40%.¹⁴ בטיחות התרופה ופרופיל תופעות הלוואי נמצא גבוה כאשר תופעות הלוואי השכיחות שנצפו היו בחילה, שלשולים וכאב בטן. כמו כן, נמצא כי התרופה מפחיתה את כאב הבטן בנוסף על השיפור בתדירות היציאות וגם משפרת את מרקמן בצורה מובהקת.

אמיטיזה הציגה יעילות בעצירות עקב שימוש באופיאטים בשלושה מחקרים פאזה III, רנדומאליים, כפולי סמיות, מבוקרי פלצבו. במחקרים אלו נצפה שיפור משמעותי במספר היציאות הספונטניות בחולים שקיבלו אמיטיזה ושיפור במדדים נוספים, כגון: חומרת העצירות, מרקם הצואה ומאמץ בזמן צאייה.¹⁵

לסיכום - אמיטיזה יכולה בהחלט להצטרף לארסנל התרופות לעצירות והיא תופסת מקום שהוא ייחודי לה (מצבים בהם אין מענה ספציפי ע"י תכשירים דומים) במקרים של עצירות כרונית מסיבה לא ידועה שאינה מגיבה לטיפולים אחרים, תסמונת המעי הרגיש המלווה בעצירות בנשים, עצירות הנגרמת עקב שימוש באופיאטים עם כאב כרוני שאינו ממקור סרטני. כיום, מרבית הסובלים מעצירות מטופלים במשלשלים לקסטיבים עדיין סובלים מהסימפטומים הנלווים לה, כגון אי נוחות בטנית ונפיחות בטנית (ללא אפקט גלובאלי) כך שהטיפול באמיטיזה יכול להיות פתרון יעיל במקרים אלו גם כן.

אמיטיזה מהווה חלק אינטגרלי מהטיפול הקיימים לעצירות לפי ההנחיות הקליניות של American College of Gastroenterology ובפברואר 2016 נדווח על התרופה במהלך מושב החורף של האיגוד לגסטרואנטרולוגיה בישראל. כמו כן וועד החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה, בשיתוף עם וועד האיגוד לגסטרואנטרולוגיה, הוציא קווים מנחים לטיפול בעצירות הכוללים גם תכשיר זה.

לאור הנתונים שהובאו בפניכם במסמך זה, אנו, חברי ועד החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה ממליצים על הכללת אמיטיזה בסל תרופות השב"ן בקופה על מנת להנגיש את התרופה למטופלים הזקוקים לה.

בברכה,

חברי ועד החוג לנוירוגסטרואנטרולוגיה

1. Sun SX, Di Bonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: An analysis of the National Health and Wellness Survey. Dig Dis Sci. 2011;56:2688-2695. 2. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraints M. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:938-949. 3. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(5):599-608. 4. Shah ND, Chittkara DK, Locke GR, Meek PD, Talley NJ. Ambulatory care for constipation in the United States, 1993-2004. Am J Gastroenterol. 2008;103(7):1746-1753. 5. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. 2009;104(S1):S1-S7. 6. Di Bonaventura M, Sun SX, Bolge SC, Wagner JS, Mody R. Health-related quality of life, work productivity and health care resource use associated with constipation predominant irritable bowel syndrome. Curr Med Res Op. 2011;27(1):2213-2222. 7. Pare P, Gray J, Lam S, Balshaw R, Khorasheh S, Barbeau M, Kelly S, McBurney CR. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: Baseline results from LOGIC, a naturalistic study. Clin Ther. 2006;28(10):1726-1735. 8. Panchal SJ, Muller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract. 2007;61(7):1181-1187. 9. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1). Pain Med. 2009;10(1):35-42. 10. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2008;103(1):170-177. 11. Barish CF, Drossman D, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. Dig Dis Sci. 2010;55:1090-1097. 12. Lembo et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Lubiprostone, a Chloride Channel (CIC-2) Activator, in Patients with Chronic Idiopathic Constipation. Digestive Diseases and Sciences 2011; 56:2639-2645. 13. Drossman DA, Chey WD, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-results of two randomized, placebo controlled studies. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(3):329-341. 14. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Mar;35(5):587-599. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04983.x. Epub 2012 Jan 18. 15. Cryer BL, Katz S, Vallejo R, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of lubiprostone for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction in patients with chronic, non-cancer pain [Abstract 906]. Gastroenterol. 2010;138(5)Suppl1:S129.