

**סיכום הבחינה של החשד
לאגרנולוציטוזיס משימוש באופטלגין**

**משרד הבריאות
מנהל הרפואה**

ספטמבר 2012

תוכן העניינים

3.....	מבוא
3.....	נוהל העבודה והמשתתפים
4.....	תקציר האירועים
6.....	פירוט האירועים
6.....	קבלת הדיווח במשרד הבריאות
6.....	בדיקת ראשונית של צבר המקרים החשודים הראשון
7.....	בדיקה מקיפה לאיתור מקרים חשודים נוספים ולהערכה מעמיקה של כל המקרים החשודים
8.....	אנמיה אפלסטית ופנציטופניה
8.....	נויטרופניה
8.....	אגרנולוציטוזיס
9.....	בחינת החשד לזיוף של תכשירי האופטלגין החשודים ע"י היחידה לפשע פרמצבטי
10.....	סקירת הספרות המדעית
11.....	דיונים מקצועיים והחלטות

מבוא

ב-15/08 התקבלה הודעה מרופאת מחוז מרכז, ד"ר עפרה חבקין, על חשד לאגרנולוציטוזיס מאופטלגין ב-3 חולים במרכז הרפואי מאיר כפר-סבא. בעקבות החשד הנחה מנכ"ל המשרד, פרופ' רוני גמזו, את ראש מנהל הרפואה, פרופ' ארנון אפק, לבחון את החשד הקליני לקשר בין האירועים.

נוהל העבודה והמשתתפים

בדיקת האירוע כללה:

1. בדיקה פרטנית של המקרים בבי"ח מאיר בשיתוף רופאי בית החולים וד"ר חוברס שדיווחה לראשונה על החשד, מנהל ביה"ח, ד"ר וירטהיים וסגניתו, ד"ר מרם.
2. פניה לבי"ח בארץ לדיווח על מקרים דומים כולל בחינה מדוקדקת על בסיס אבחנות.
3. בחינה של כלל המקרים החשודים להגדרת רמת החשד לקשר ע"י פרמקולוגים קליניים.
4. בחינת המקרה החשוד שדווח בבי"ח סורוקה ע"י ד"ר וינשטיין בעזרתו של רופא מחוז דרום ד"ר גדלביץ.
5. בחינת הנושא והתייעצות עם מומחים מהמשרד ובתי החולים:
 - אגף הרוקחות: ד"ר טל לביא, מגר' רחל גוטמן
 - לשכת בריאות מחוז מרכז: ד"ר עפרה חבקין
 - המרכז הלאומי לבקרת מחלות: פרופ' תמי שוחט
 - פרמקולוגים קליניים: פרופ' מתי ברקוביץ, ד"ר קובי עצמון, ד"ר צחי דגן
 - בריאות הציבור: ד"ר אודי קלינר
 - מנהל הרפואה: ד"ר מיכאל דור, גב' רותי פרוינד, ד"ר איל יעקבסון
 - מנהל הטכנולוגיה: ד"ר אסנת לוקסנבורג
 - דוברות: גב' עינב שמרון
 - התייעצות מומחים בבי"ח אסף הרופא בראשות פרופ' ברקוביץ
6. בחינת החשד לזיוף ע"י היחידה לפשע פרמצבטי בראשות מר מיקי אריאלי.
7. בדיקה מול חברת 'טבע' לגבי החשד לזיוף ולקבלת נתוני מכירות.

ברצוננו להודות לכל מי שסייע בבחינה ובמיוחד לד"ר חוברס על הערנות והצפת החשד.

פרופ' ארנון אפק
ראש מנהל רפואה

ד"ר איל יעקבסון
עוזר רפואי לראש מנהל רפואה

תקציר האירועים

1. ב-15/08 הגיע דיווח מד"ר מיכל חוברס מהמרכז הרפואי מאיר לגבי 3 מקרים של חולים עם אגרנולוציטוזיס שאושפזו בב"ח מאיר והחשודים כקשורים באופטלגין. המקרים דווחו ע"י ד"ר חוברס למשרד הבריאות. מיידית ד"ר מיכאל דור פנה טלפונית לבתי החולים וביקש מהם לדווח על מקרים חשודים נוספים.
2. ב-16/08 הנושא דווח בחדשות ערוץ 2 ובעקבותיו התקבלו פניות רבות בנושא מהתקשורת.
3. ב-16/08 ב-10:00, למחרת הדיווח הראשוני, נערכה שיחת ועידה בראשות פרופ' אפק ובהשתתפות פרופ' מתי ברקוביץ, פרופ' תמי שוחט, ד"ר מיכאל דור, וד"ר טל לביא. מסקנת השיחה הייתה שקיים צבר חריג של מקרים המחייב בדיקה ואיסוף נתונים.
4. ב-16/08 ב-22:30 נערכה שיחת ועידה נוספת בראשות מנכ"ל המשרד בה הוצגו שלושת המקרים והתקיים דיון מקצועי שבסופו סוכם:
 - א. משרד הבריאות יבצע בדיקה תחקיר קליני מעמיק של החולים;
 - ב. תרופת האופטלגין מותרת לשימוש בארץ ובשלב זה אין מקום לשינוי בהנחיות;
 - ג. המשרד יעדכן את הציבור בהמשך תהליך הבדיקה.
5. ב-17/08, יום שישי בבוקר, נערך ביקור בב"ח מאיר ע"י נציגי משרד הבריאות יחד עם רופאי ב"ח מאיר שבחנו לעומק את 3 המקרים בב"ח מאיר. נבדק גם דיווח על מקרים חשודים נוספים, אחד בב"ח סורוקה ואחד בב"ח וולפסון. סוכם כי:
 - א. שלושת המקרים בב"ח מאיר כפ"ס דורשים בחינה נוספת;
 - ב. המקרה בבית חולים סורוקה דורש בירור לקבלת פרטים נוספים;
 - ג. המקרה בבית חולים וולפסון קרוב לוודאי שאינו קשור לאופטלגין.
6. ב-17/08 הועברה בקשה נוספת לבתי החולים לבחון מקרים של אגרנולוציטוזיס, אנמיה אפלסטית, ופנציטופניה המקודדים לפי ICD9 ולציין התייחסות לקשר ללקיחת אופטלגין, ובנוסף להעביר עדכון על כל מטופל מאושפז או שאושפז בתקופה האחרונה בעקבות תופעות לוואי החשודה כי היא קשורה לשימוש באופטלגין.
7. נעשתה פנייה לחברת 'טבע' לקבלת נתוני שימוש באופטלגין, ולבירור האם ידוע על מקרים של זיוף התכשיר והאם בוצעו לאחרונה שינויים בתכשיר. ב-20/08 התקבלה מ'טבע' תשובה כי:
 - (א) הפורמולציה של תכשיר האופטלגין (טבליות או טיפות) לא שונתה מזה שנים רבות; (ב) אין ל'טבע' כל מידע היכול להצביע על היותם של תכשירים מזויפים בשוק. ב-22/08 התקבלו נתוני השימוש באופטלגין בשנה האחרונה.
8. היחידה למניעת פשע פרמצבטי בראשות מר מיקי אריאלי בדקה את החשד לזיוף של תכשירי האופטלגין. תוצאות הבדיקה היו שתכשירי האופטלגין לא זויפו.
9. ב-20/08 פרופ' ברקוביץ ערך התייעצות בנושא במחלקה לפרמקולוגיה קלינית אסף הרופא. המסקנה הייתה שיש להפוך את התרופה לתרופת מרשם ואולם עלתה הדאגה שאם זו תתקבל יגבר השימוש בתרופות חליפיות שגורמות לתופעות לוואי קשות בשכיחות גבוהה יותר.
10. ב-21/8 התקיימה במכון גרטנר בתל השומר ישיבה בראשות פרופ' ארנון אפק ובהשתתפות פרופ' תמי שוחט, ד"ר אסנת לוקסנבורג, ד"ר מיכאל דור, גבי עינב שמרון, ד"ר אודי קלינר,

ד"ר קובי עצמון, ד"ר טל לביא, פרופ' מתי ברקוביץ, מגר' רחל גוטמן, גב' רותי פרוינד, וד"ר איל יעקבסון. הוצגו כל הממצאים עד אותו שלב והועברו למנכ"ל המשרד המלצות הביניים הבאות:

- 1) לסיים את הבדיקה של כל המקרים החשודים שדווחו על ידי בתי החולים;
 - 2) להנחות את בתי החולים על חובת דיווח למשרד הבריאות על כל מקרה של חשד לתופעות לוואי של אגרנולוציטוזיס עקב נטילת תרופות;
 - 3) לפרסם הודעה שמשרד הבריאות ממליץ על התייעצות של חולים כרוניים עם רופא המשפחה שלהם גם לגבי נטילת תרופות OTC;
 - 4) בשלב זה אין מקום לשנות את מדיניות משרד הבריאות.
11. ב-09/09, התקיימה במשרד הבריאות בירושלים ישיבה מסכמת בראשות פרופ' ארנון אפק ובהשתתפות פרופ' תמי שוחט, פרופ' מתי ברקוביץ, ד"ר אסנת לוקסנבורג, ד"ר צחי דגן, מג' רחל גוטמן, ד"ר טל לביא, ד"ר קובי עצמון (טלפונית), וד"ר איל יעקבסון. בישיבה זו הוצגו ממצאי הבדיקה של כלל המקרים שדווחו ע"י בתי החולים. סוכס כי:
- א. בעובדות שעלו עד כה אין בכדי לשנות את הסיכום של הוועדה בראשות פרופ' לבוא מ-2011 לגבי אופטלגין. אופטלגין לפיכך יישאר כתרופת OTC.
 - ב. יומלץ לחולים להתייעץ עם הרופא המטפל מהן התרופות OTC שמומלץ שהחולה ייקח מידה וסובל מתחלואה כרונית.
 - ג. יש לפשט את דרך הצגת המידע באתר משרד הבריאות והדיווח לגבי שינויים בעלון לצרכן של תרופות.
 - ד. חוזר מנהל רפואה שמחייב דיווח על תופעות לוואי מתרופות יצא למערכת הבריאות בשבוע הקרוב.
 - ה. ייערך מחקר ע"י משרד הבריאות באחריות ראש מנהל רפואה פרופ' אפק וראש ה-ICDC, פרופ' שוחט, שיבחן את תופעות הלוואי מאופטלגין בישראל. המחקר ייערך בקריטריונים מדעיים ותוצאותיו יפורסמו כך שיעבור PEER REVIEW.

סיכום: קיים פער שקשה להסבירו בנושא האופטלגין. ישנן מדינות בהן השימוש אסור (ארה"ב ואנגליה לדוגמה) מדינות בהן התרופה ניתנת במרשם רופא (גרמניה, אוסטרליה, איטליה) ומדינות בהן התרופה OTC (ישראל, ספרד, דרום אמריקה, רוסיה ועוד). קשה להסביר שונות כה נרחבת. למרות האמור הרי שקביעת מדיניות דורשת הסתמכות על עובדות ואין בעובדות הקיימות תימוכין לשינוי המדיניות בישראל כפי שאושרה רק לאחרונה ע"י הוועדה בראשות פרופ' לבוא. אם בעקבות החוזר, המחקר או ערנות הרופאים והציבור יעלו שאלות נוספות, יתבצע דיון מחדש בנושא מתוך אחריות לבריאות הציבור.

פירוט האירועים

קבלת הדיווח במשרד הבריאות

ב-15/08 ד"ר מיכל חוברס, רופאה מומחית למחלות זיהומיות מהמרכז הרפואי מאיר, העבירה דיווח לגבי 3 מקרים של חולים עם אגרנולוציטוזיס שאושפזו בבי"ח מאיר והחשודים כקשורים באופטלגין. המקרים דווחו ע"י ד"ר חוברס לד"ר חבקין שבתורה העבירה את המידע למשרד הבריאות. עוד באותו יום ד"ר מיכאל דור פנה טלפונית לבתי החולים וביקש מהם לדווח על מקרים חשודים נוספים.

ב-16/08 ב-10:00, למחרת הדיווח הראשוני, נערכה שיחת ועידה בראשות פרופ' אפק יחד עם פרופ' מתי ברקוביץ, פרופ' תמי שוחט, ד"ר מיכאל דור, וד"ר טל לביא. מסקנת השיחה הייתה שיש צבר חריג של מקרים המחייב בדיקה ואיסוף נתונים.

ב-16/08 ב-22:30 נערכה שיחת ועידה נוספת בראשות מנכ"ל המשרד בה הוצגו שלושת המקרים והתקיים דיון מקצועי שבסופו סוכם (ובהתאם הוצאה הודעה לעיתונות):

- משרד הבריאות יבצע בדיקה בתיאום עם בית החולים מאיר כדי לאפיין לעומק את שלושת המקרים, לבדוק האם קיים קשר ביניהם או קיימות סיבות אפשריות אחרות לצבר וכן תחקיר קליני מעמיק של החולים;
- בשלב זה מדובר בחשד לקשר לנטילת האופטלגין, אשר נבדק על ידי גורמי המקצוע. תרופת האופטלגין מותרת לשימוש בארץ ובשלב זה אין מקום לשינוי בהנחיות;
- המשרד יעדכן את הציבור בהמשך תהליך הבדיקה.

בדיקת ראשונית של צבר המקרים החשודים הראשון

ב-17/08, יום שישי בבוקר, נערך תחקיר קליני בבי"ח מאיר ע"י פרופ' אפק, פרופ' ברקוביץ, ד"ר חבקין, וד"ר לביא יחד עם ד"ר ורטהיים, ד"ר מרס, ד"ר חוברס, ד"ר להב, ד"ר שבון, וד"ר עמית. מטרת התחקיר הייתה לבחון לעומק את 3 המקרים שדווחו:

- בחור צעיר מקלנסווה שהגיע עם חום ונויטרופניה (0 גרנולוציטים). בשבוע טרם אשפוזו נטל אקמול, נורופן ואופטלגין. ביום ה-10 לאשפוזו עבר כשל רב מערכתי ואלח דם עם פסאודומונס. בהמשך החולה יצא מכלל סכנה. בבדיקת מח עצם היה דיכוי של השורה הלבנה. לציין שמתוך תיקו בקופ"ח בספירת דם שנלקחה ב-2010 היו 1400 פולימורפונוקלארים תחת טיפול בנורופן.
- בחורה הלוקה בפיגור שכלי ואפילפסיה, גם כן מקלנסווה. סבלה מכאבי ראש, כאבי בטן ושלשולים. קיבלה אופטלגין ואחרי יומיים סבלה מחום גבוה ואנצפלופתיה (בעת הבדיקה כבר מרגישה הרבה יותר טוב). בבדיקת דם אגרנולוציטוזיס. לא בוצעה בדיקת מח עצם. אין בדיקות דם קודמות. רשומה כמטופלת כרונית בקלונקס, ואליום, טגרטול וחומצה ולפרואית אך בבדיקת רמות באשפוז רמה נמוכה מאד של טגרטול וחומצה ולפרואית כך שבספק אם נוטלת אותן. האנמנזה מהמטופלת ובני משפחתה לא מהימנה.

- חולה שכבר שוחרר. שבוע טרם אשפוזו סבל מחום גבוה, צמרמורות, כאבי שיניים ודלקת אוזניים. טופל באוגמנטין ומינונים גבוהים של נורופן. רק יום לאחר שחרורו באנמנזה חוזרת התברר שנטל גם אופטלגין. בבדיקת הדם 630 לויקוציטים עם 10-50 נויטרופילים. בבדיקת מח עצם דיכוי של השורה הלבנה.

נבדק גם דיווח שהתקבל בעקבות הפניה של ד"ר דור על 2 מקרים חשודים נוספים **מבתי חולים אחרים** :

- מקרה שדווח מבי"ח סורוקה ע"י ד"ר אורלי וינשטיין. מדובר בחולה בדואית שאושפזה בבי"ח סורוקה עקב חום ונויטרופניה. היה שימוש באופטלגין סביב המחלה אך אין פרטים לגבי המקרה. יש קשיים לאתר את המטופלת – אין כתובת או טלפון. ד"ר גדלביץ, רופא מחוז דרום של משרד הבריאות, התבקש לנסות לברר את המקרה.
 - מקרה נוסף בבי"ח וולפסון שבבדיקה עם ד"ר זיו-נר התברר שאינו קשור לנטילת אופטלגין.
- סוכם כי :

- שלושת המקרים שנידונו בבי"ח מאיר כפי"ס הם מקרים מורכבים של חולים עם מחלות רקע ונטילת מספר תרופות ודורשים המשך בחינה ;
- המקרה בבית חולים סורוקה דורש המשך בירור לקבלת פרטים נוספים ;
- המקרה בבית חולים וולפסון קרוב לוודאי שאינו קשור לנטילת אופטלגין.

בדיקה מקיפה לאיתור מקרים חשודים נוספים ולהערכה מעמיקה של כל המקרים החשודים

ב-15/08 יום קבלת הדיווח הראשוני על 3 המקרים מבי"ח מאיר, ד"ר מיכאל דור פנה טלפנית לבתי החולים וביקש מהם לדווח על מקרים חשודים נוספים.

ב-17/8 הועברה בקשה נוספת, מפורטת יותר, לבתי החולים לבחון מקרים של אגרנולוציטוזיס, אנמיה אפלסטית, ופנציטופניה מקודדים לפי ICD9 ולציין התייחסות לקשר ללקיחת אופטלגין, ובנוסף להעביר עדכון על כל מטופל מאושפז או שאושפז בתקופה האחרונה בעקבות תופעות לוואי החשודה כי היא קשורה לשימוש באופטלגין. לאחר בחינת המקרים ע"י בתי החולים, הם התבקשו להעביר מקרים חשודים לקשר עם נטילת אופטלגין למשרד הבריאות.

כל המקרים שהתקבלו הועברו לבדיקתם של פרופ' מתי ברקוביץ וד"ר צחי דגן. סיכומי המחלה נבחנו על ידם וסווגו על פי הקריטריונים הבאים :

- מקרים של אנמיה אפלסטית ופנציטופניה – נסקרו סיכומי מחלה עם האבחנות הני"ל.
 - מקרים של נויטרופניה – מקרים בהם הייתה לויקופניה, וכן נויטרופניה אך לא אגרנולוציטוזיס.
 - מקרים של אגרנולוציטוזיס
1. מקרים שלא קשורים לאופטלגין

2. מקרים בסבירות נמוכה, בהם תזמון מתן האופטלגין הינו רחוק מהתופעה של

האגרנולוציטוזיס

3. מקרים בסבירות גבוהה.

סיכום הממצאים:

א. אנמיה אפלסטית ופנציטופניה

לא נמצא אף מקרה של אנמיה אפלסטית או פנציטופניה הקשורים לשימוש באופטלגין.

ב. נויטרופניה

בי"ח "הדסה" הר הצופים דיווח על 7 מקרים של נויטרופניה: אחד בחדר המיון ו-6 מקרים במערך הפנימי. מתוכם 5 מקרים יתכן וקשורים לשימוש באופטלגין. פרופ' ברקוביץ שוחח עם מנהל המערך הפנימי, פרופ' שמואל היימן. לדבריו, יתכן שלצוות יש מודעות גבוהה לנושא של נויטרופניה העלולה להיות קשורה לאופטלגין. לציין שנויטרופניה שאיננה בגדר אגרנולוציטוזיס לא במהות הבחינה הנוכחית.

ג. אגרנולוציטוזיס

1. מקרים שלא קשורים לאופטלגין

בי"ח ברזילי (עשרות מקרים) – ללא קשר לאופטלגין.

בי"ח איכילוב (169 מקרים) – ללא קשר לאופטלגין.

בי"ח קפלן – נמצאו בשנה האחרונה 21 מקרי אגרנולוציטוזיס/נויטרופניה ללא קשר לנטילת אופטלגין.

בי"ח הלל יפה – נמצאו 50 חולים עם האבחנות המפורטות במכתב הפניה. לא נמצא מקרה של אגרנולוציטוזיס הקשור לאופטלגין.

בי"ח העמק – 6 מקרים שאינם קשורים לאופטלגין.

בי"ח יוספטל – מקרה אחד שאינו קשור.

בי"ח לניאדו – נמצאו 3 מקרים בשנה האחרונה שלא קשורים לאופטלגין.

בי"ח משפחה קדושה-נצרת – לא אושפזו בשנה האחרונה חולים עם האבחנות הנ"ל.

בי"ח כרמל – לא אושפזו בשנה האחרונה חולים עם האבחנות הנ"ל.

בי"ח פוריה – לא אושפזו בשנה האחרונה חולים עם האבחנות הנ"ל.

בי"ח נהריה – לא אושפזו בשנה האחרונה חולים עם האבחנות הנ"ל.

בי"ח בני ציון – מקרה אחד שדווח עליו בעל-פה.

הדסה עין-כרם – לא נמצאו אשפוזים עם האבחנות הנ"ל.

בת"ח בילינסון+השרון – נמצאו 3 מקרים עם האבחנות לעיל אשר בספק יכולים להיות קשורים לשימוש באופטלגין, ברקע מחלה ויראלית ושימוש לא רב באופטלגין.

בי"ח שיבא – לא נמצאו האבחנות המתאימות לאלה המצוינות עם קשר לאופטלגין.

בי"ח צפת – דיווח על למעלה מ-50 מטופלים שאושפזו עם אבחנות של אגרנולוציטוזיס. אין ליחס את התופעות במקרים אלה לנטילת אופטלגין.

בי"ח רמב"ם – "נצרכות ברמב"ם כל שנה מיליון מנות של אופטלגין (בבליעה ובשתייה). לא היו בשנים האחרונות מקרים של אגרנולוציטוזיס, אנמיה אפלסטית ופנציטופניה שלגביהם הועלה חשד לאופטלגין כגורם".

2. מקרים בסבירות נמוכה

2 מקרים ממאיר כפר-סבא, 1 מסורוקה, 3 מאסף הרופא.

3. מקרים בסבירות גבוהה

סה"כ 2 מקרים שהוגדרו בסבירות גבוהה:

- 1) מקרה אחד מבי"ח "מאיר" כפר-סבא (אושפז בטיפול נמרץ, מהיישוב קלנסווה)
- 2) מקרה אחד מבי"ח "סורוקה" (חולה ממוצא בדואי).

בחינת החשד לזיוף של תכשירי האופטלגין החשודים ע"י היחידה לפשע פרמצבטי

- 1) ב-19.08 מיקי אריאלי בתיאום עם דר' עפרה חבקין ודר' מיכאל דור נשלח לבית חולים מאיר לקבל דוגמה של האופטלגין מהחולה מקלנסווה שאושפז בבי"ח מאיר.
- 2) התקבלה מבית חולים מאיר אריזה של אופטלגין כדורים בכיתוב עברית, רוסית וערבית עם 2 כדורים בבליסטר - אצווה 627928, תאריך תפוגה: 02.2016.
- 3) לצורך השוואה - התקבלה דוגמה של אופטלגין כדורים מבית מרקחת ניו-פארם (סניף בית חולים מאיר) - מס' אצווה 627910 תאריך תפוגה 04.2015.
- 4) בתיאום עם הקב"ט של 'טבע' וזאב בלאט, מנהל הרישום של יצרנית התרופות 'טבע', נשלחו ב-19.08 האריזה ובליסטר וכדור 1 ל'טבע' לצורך בדיקה.
- 5) ב-19.08 נשלח כדור אופטלגין מבליסטר של אצווה 627928 לבדיקה אנאליטית במכון לביקורת ותקנים לחומרי רפואה בירושלים.
- 6) ב-22.08 התקבלה מלשכת הבריאות הדרום אריזה רקה של אופטלגין כדורים מס' אצווה 627918 תאריך תפוגה 10.2015. התקבלו גם טיפות אופטלגין מס' אצווה XT2B26-1 תאריך תפוגה 02.2015 לצורך בדיקה.

תוצאות:

- 1) ב-19.08 התקבל אישור מזאב בלאט, מנהל הרישום של יצרנית התרופות 'טבע', שהאריזה מהחולה מבית חולים מאיר (אצווה 627928) מקורית ולא מזויפת.
- 2) ב-22.08 התקבלו תוצאות בדיקת המכון של אצווה 627928 (מבית חולים מאיר): מכיל 96.75% DIPYRONE. נמצא חומר פירוק. לפי ציפורה הס הכדור מקורי אבל בגלל שהתקבל בתפוזרת ולא בבליסטר (הבליסטר נשלח ל'טבע') הכדור ספג לחות. סיכום: לא מזויף.
- 3) ב-22.08 התקבלו תוצאות בדיקת המכון במכשיר DIR של כדור האופטלגין אצווה 627928 מול כדור אופטלגין מבית מרקחת ניו-פארם סניף בית חולים מאיר אצווה 627910 תאריך תפוגה

04.2015 : הכדור של אצווה 627928 לא מזויף אבל רואים שהוא שונה מהדוגמה של ניו פארם (תוצאה של לחות). סיכום : לא מזויף.

4) ב-29.08 התקבלו תוצאות בדיקת המכון של טיפות אופטלגין מס' אצווה XT2B26 תאריך תפוגה 02.2015 (שהתקבלו מלשכת בריאות דרום) : מכילות 90.9% חומר פעיל. הבקבוק שקבלנו היה פתוח עם מעט חומר. בהתחשב בתנאי האחסון של התכשיר ובכך שהבקבוק פתוח המסקנה הייתה שהדוגמה מקורית ולא מזויפת.

מסקנה :

לפי בדיקות המעבדה, חוות הדעת של היצרן, וחומר מודיעיני שלנו, האופטלגין בשוק מקורי ולא מזויף.

סקירת הספרות המדעית (ד"ר איל יעקבסון)

סקירת הספרות העלתה שקיימת שונות רבה בין המחקרים לגבי הסיכון המיוחס לשימוש באופטלגין. במחקרים העדכניים ביותר במדינות בהן האופטלגין ניתן ללא מרשם רופא (OTC) נמצא סיכון נמוך לאגרנולוציטוזיס כתוצאה מהשימוש באופטלגין. במחקר שבוצע בפולין ופורסם ב-2010 בעיתון Journal of International Medical Research ההיארעות של אגרנולוציטוזיס כתוצאה מהשימוש באופטלגין הוערכה בכ-0.16 מקרים למיליון ימי שימוש. במחקר נוסף שבוצע באמריקה הלטינית ופורסם ב-2008 בעיתון European Journal of Clinical Pharmacology ההיארעות הכללית של אגרנולוציטוזיס (מכל הסיבות) הוערכה ב-0.38 מקרים למיליון תושבים לשנה כאשר רק שליש מתוכם יוחסו לשימוש באופטלגין. במחקר שבוצע בספרד ופורסם ב-2005 בעיתון European Journal of Clinical Pharmacology נמצא שהיארעות אגרנולוציטוזיס כתוצאה מהשימוש באופטלגין היא 0.56 מקרים למיליון תושבים לשנה. הסיכון הגבוה ביותר תואר במחקר שבוצע בשבדיה ופורסם ב-2002 בעיתון European Journal of Clinical Pharmacology בו נמצא ששיעור ההיארעות של אגרנולוציטוזיס כתוצאה משימוש באופטלגין הוא 1:1439 מרשמים.

ב-2002 נכתבו שני מאמרים בנושא בטיחות השימוש באופטלגין ב- WHO Pharmaceuticals Newsletter. בגיליון הראשון ב-2002 נכתב מאמר בו הוצגה עמדת משרד הבריאות הבריזילאי שאופטלגין היא תרופה יעילה; בעלת פרופיל בטיחות דומה או אפילו טוב יותר מהתרופות החליפיות; וששינוי במעמד הרגולטורי שלו יגרום לתוצאות שליליות עקב הגברת השימוש בתרופות אחרות. בגיליון השלישי של ה- WHO Pharmaceuticals Newsletter באותה שנה הוצג 'הצד השני של הסיפור על אופטלגין' וזאת בעקבות פרסום המחקר משבדיה באותה שנה (בו הוערך סיכון גבוה לאגרנולוציטוזיס כתוצאה מהשימוש באופטלגין). סוכם שלא ברור אם ממצא זה נובע מסיכון יתר גנטי של השבדים ולכן יש לבצע מחקרים נוספים באוכלוסיות אחרות ומגוונות ועד אז יש לשקול שימוש בתרופות אחרות כתרופות קו ראשון לטיפול בכאב.

מעניין לציין שבמחקר בינלאומי שפורסם ב-1986 בעיתון JAMA כלל לא נמצא סיכון יתר לאגרנולוציטוזיס כתוצאה מהשימוש באופטלגין בישראל לעומת מדינות אחרות בהן כן נמצא סיכון יתר.

בכל הנוגע לסיכון לתופעות לוואי חמורות של תרופות אנלגטיות, פורסם ב-1998 בעיתון Journal of Clinical Epidemiology מחקר השוואתי שבדק את שיעור התמותה עקב תופעות הלוואי החמורות של אופטלגין, אקמול, אספירין ווולטרן שכללו אגרנולוציטוזיס, אנמיה אפלסטית, אנפילקסיס וסיבוכים במערכת העיכול העליונה (דימום מהקיבה) ונמצא שוולטרן גורם לתמותה עודפת עקב בשיעור של 592 מקרים ל-100 מיליון משתמשים ואספירין ל-185 מקרים ל-100 מיליון משתמשים בעוד שאופטלגין גרם ל-25 מקרים ל-100 מיליון משתמשים ואקמול ל-20 מקרים ל-100 מיליון משתמשים.

דיונים מקצועיים והחלטות

ב-20/08 פרופ' ברקוביץ ערך התייעצות בנושא במחלקה לפרמקולוגיה קלינית בבי"ח אסף הרופא. באותה ישיבה השתתפו מספר פרמקולוגים קליניים ממספר בתי חולים וכן רופאים מומחים ברפואה פנימית. המסקנה וההמלצה של אותו דיון הייתה להעביר את האופטלגין לתרופת מרשם, כמו גם תרופות אחרות נגד כאבים כמו נורופן. החשש הוא שאם רק האופטלגין תהיה תרופת מרשם, תהיה נהירה לתכשירים מקבוצת ה-NSAIDs, אשר עלולים לגרום לאי ספיקת כליות. לכן, ההמלצה היא להעביר לתרופת מרשם גם אופטלגין וגם תרופות אנלגטיות אחרות.

ב-21/8 התקיימה במכון גרטנר בתל השומר ישיבה בהשתתפות פרופ' ארנון אפק, פרופ' תמי שוחט, ד"ר אסנת לוקסנבורג, ד"ר מיכאל דור, גב' עינב שמרון, ד"ר אודי קלינר, ד"ר קובי עצמון, ד"ר טל לביא, פרופ' מתי ברקוביץ, מגר' רחל גוטמן, גב' רותי פרוינד, וד"ר איל יעקבסון.

במהלך הישיבה הוצגו כל ממצאי הבדיקה הראשונית של 3 החולים בבי"ח מאיר, החולה בבי"ח וולפסון והחולה בבי"ח סורוקה. כמו כן הוצגה סקירת ספרות שנעשתה ע"י ד"ר איל יעקבסון.

נערך דיון שבסיומו נוסחו למנכ"ל המשרד המלצות הביניים הבאות:

- לסיים את הבדיקה של כל המקרים החשודים שדווחו על ידי בתי החולים;
- להנחות את בתי החולים על חובת דיווח למשרד הבריאות על כל מקרה של חשד לתופעות לוואי של אגרנולוציטוזיס עקב נטילת תרופות;
- לפרסם הודעה שמשרד הבריאות ממליץ על התייעצות של חולים כרוניים עם רופא המשפחה שלהם גם לגבי נטילת תרופות OTC;
- בשלב זה אין מקום לשנות את מדיניות משרד הבריאות.

ב-09/09 התקיימה במשרד הבריאות בירושלים ישיבה מסכמת בראשות פרופ' ארנון אפק ובהשתתפות פרופ' תמי שוחט, פרופ' מתי ברקוביץ, ד"ר אסנת לוקסנבורג, ד"ר צחי דגן, מג' רחל גוטמן, ד"ר טל לביא, ד"ר קובי עצמון (טלפונית), וד"ר איל יעקבסון. בישיבה זו הוצגו ממצאי הבדיקה של כלל המקרים שדווחו ע"י בתי החולים. בסיכום הדיון הוצגו ההמלצות הבאות למנכ"ל משרד הבריאות:

- בעובדות שעלו עד כה אין בכדי לשנות את הסיכום של הועדה בראשות פרופ' לבוא מ-2011 לגבי אופטלגין. אופטלגין לפיכך יישאר כתרופת OTC.
- יומלץ לחולים להתייעץ עם הרופא המטפל מהן התרופות OTC שמומלץ שהחולה ייקח מידה וסובל מתחלואה כרונית.
- יש לפשט את דרך הצגת המידע באתר משרד הבריאות והדיווח לגבי שינויים בעלון לצרכן של תרופות.
- חוזר מנהל רפואה שמחייב דיווח על תופעות לוואי מתרופות יצא למערכת הבריאות בשבוע הקרוב.
- ייערך מחקר ע"י משרד הבריאות באחריות ראש מנהל רפואה פרופ' אפק וראש ה-ICDC, פרופ' שוחט, שיבחן את תופעות הלוואי מאופטלגין בישראל. המחקר ייערך בקריטריונים מדעיים ותוצאותיו יפורסמו כך שיעבור PEER REVIEW.
- קיים פער שקשה להסבירו בנושא האופטלגין. ישנן מדינות בהן השימוש אסור (ארה"ב ואנגליה לדוגמא) מדינות בהן התרופה ניתנת במרשם רופא (גרמניה, אוסטרליה, איטליה) ומדינות בהן התרופה OTC (ישראל, ספרד, דרום אמריקה, רוסיה ועוד). קשה להסביר שונות כה נרחבת. למרות האמור הרי שקביעת מדיניות דורשת הסתמכות על עובדות ואין בעובדות הקיימות תימוכין לשינוי המדיניות בישראל כפי שאושרה רק לאחרונה ע"י הועדה בראשות פרופ' לבוא. אם בעקבות החוזר, המחקר או ערנות הרופאים והציבור יעלו שאלות נוספות, יתבצע דיון מחדש בנושא מתוך אחריות לבריאות הציבור.