

סיכום ישיבת המועצה הלאומית לתזונה, גסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד - 28.10.16

השתתפו בישיבה: פרופ' זמיר הלפרן-יו"ר המועצה, פרופ' שאול יציב, ד"ר בעז לב, ד"ר שלמה בירקנפלד, גב' לילך בן שבת, אניג' אלי גורדון, פרופ' יהודה חוברס, פרופ' דן טרנר, גב' בילי כהן, ד"ר נתן לדרמן, פרופ' משה לשון, פרופ' ירון ניב, ד"ר אורי סגול, פרופ' אלי צוקרמן, עו"ד אייל צור, ד"ר גבי קנת, ד"ר רויטל קריב, ד"ר דן קרת, פרופ' חיים שירין.

נושאים שעלו לדיון:

1. **PPI Proton Pump Inhibitor - תרופות מעכבות משאבות מימן**
2. **הליקובקטר פילורי- סיכום**
3. **רישום ארצי בתחום גסטרואנטרולוגיה**

פירוט:

1. PPI Proton Pump Inhibitor - תרופות מעכבות משאבות מימן

הנושא הוצג על ידי ד"ר רויטל קריב

האינדיקציות עד כה בחלק מהמקרים המדוברים היו לקחת PPI לכל החיים. בשנה האחרונה הלך הרוח המדעי בנושא השתנה. מטרת הדיון היא להעלות את השאלות הבאות:

1. האם טיפול בתרופות PPI לכל החיים מוצדק?

2. האם טיפול בתרופות PPI לכל החיים מסכן את המטופל?

השימוש בתרופות הינו גבוה. מדובר בתרופה יעילה אשר מוגדרת כתרופה בטוחה מול המטופלים. עם זאת, ההתוויות לשימוש ארוך בתרופות אינן ודאיות ויש להתייחס לתופעות הלוואי עם שימת דגש על ירידה בתפקוד כלייתי.

החברות הפרמקולוגיות לא קיבלו פניות מהרשויות, אולם בשל דרישת המטופלים ישנה עשייה בתחום מטעם איגודים מקצועיים, מה לומר למטופלים ואיך לעשות זאת.

יש לבחון את שכיחות תופעות הלוואי של תרופות ה-PPI לעומת הבעיה שלשמה הן ניתנות. לא ממליץ על יציאה בהנחיות חדשות לפני דיון מעמיק בנושא, אולם בהחלט כדאי להעלות את המודעות לנושא.

מה גם שבהיבט התזונתי- הנחיות תזונתיות וירידה קלה במשקל יכולים ליצור הבדל משמעותי ולשפר את איכות החיים של המטופל. מומלץ להיעזר בתזונאים בקופות החולים כיוון שיש להם את היכולת לסייע.

2. הליקובקטר פילורי- סיכום

הנושא הוצג על ידי פרופ' ירון ניב, ד"ר דן קרת ופרופ' חיים שירין נושא שבלט בכנס האירופאי השנתי היה הליקובקטור פילורי. לא הייתה התייחסות רבה לנושא בקרב ילדים, גם לא בקרב מאסטריכט שהינו הגיידליין המקובל והמכובד בעולם בנושא הליקובקטור פילורי. ישנן הנחיות שאינן בדרגה A, אולם הן מקובלות ולכן נכנסו לגיידליינס. החידוש במסמך הוא הדגש על הטיפול, לא האינדיקציות. הנתונים בארץ לגבי שכיחות, רגישויות ועמידות החיידק באוכלוסייה הינם ישנים ואינם עדכניים. הועדה ממליצה לערוך סקר בארץ על מנת לבחון זאת. חשובה ההדגשה במסמך המסכם של ההגדרה לדיספפסיה והדגש על תסמיני האזהרה. אחד החידושים במאסטריכט היא דיספפסיה פונקציונלית. הליקובקטור מפר את תהליך האדפטציה של הקיבה. כשמסירים את החיידק יכולת התיקון של הקיבה חוזרת. אין הצהרה מכריעה בעניין. יש לזכור שמדובר בגיידליינס מנחים וההחלטות צריכות להתקבל ברמה המקומית בהתאם לרגישויות האוכלוסייה. פרופ' ניב הציג מחקר ישראלי - 200 חולים ראשוניים שנכנסו למחקר הישראלי. 20,000 חולים מהמחקר האירופאי. בישראל 70% מהרופאים נותנים טיפול משולש לשבוע ימים.

3. רישום ארצי אחיד בתחום גסטרואנטרולוגיה

הנושא הוצג על ידי פרופ' זמיר הלפרן, יו"ר המועצה מטרת הרישום הינה יצירת טרמינולוגיה מסודרת, רישום מסודר לבדיקות אשר נערכות בארץ בכדי שיהיה ניתן לעשות מחקר מסודר בנושא. האם תהיה הטמעה של הטרמינולוגיה הנ"ל בקרב קופות החולים? מהדיון בנושא עלה כי קיים קושי בביצוע בשל הקפא בין הבודקים השונים באותו מחוז. ישנו פער בין מיומנויות לאורך השנים והתוצאה איננה בהכרח משקפת את מה שבודקים. צריכה להיות אחידות בתיאור, אולם זה צריך להיעשות בתיאום עם חוג אנדוסקופיות של האיגוד בכדי שהטרמינולוגיה תהיה מוטמעת באופן ארצי. הרעיון מצוין אבל מחייב דיונים רציניים ליצירת קונצנזוס וכי חשוב לשים דגש גם על האכיפה.

המלצות המועצה בנושא Proton Pump Inhibitor (PPI) - תרופות מעכבות משאבות מימן:

1. הצגת הנושא בפני איגוד הגסטרואנטרולוגים ושילובו בכנסים.
2. הצגת הנושא במועצה הלאומית לבריאות הקהילה הן בהיבט הרפואי והן בהיבט התזונתי.

המלצות המועצה בנושא הליקובקטר פילורי:

1. חברי ועדת הליקובקטר פילורי יגישו למשרד הבריאות גרנט מטעם המועצה לצורך קיום מחקר על שכיחות, רגישות ויציבות ההליקובקטר.
2. הוצאת מכתב ליו"ר איגוד גסטרואנטרולוגיה בילדים, ד"ר וישניסקי, לצורך טיפול בבני נוער עם סימני דיספפסיה.
3. העברת נייר עמדה של המועצה בו ייכללו, בין היתר ההמלצות הבאות: לא להמשיך לתת טיפול משולש להליקובקטר, במידה ועושים בדיקה להליקובקטר בצוואה יש לקחת בחשבון כי היא פחות רגישה מבדיקת הנשיפה וכי יש לבצע בדיקה איכותית.
4. חברי המועצה יקבלו את הקישור להשתתפות במחקר שנערך על ידי פרופ' ניב. מבקש מחברי המועצה לקחת חלק במחקר ולשלוח מטופלים רלוונטיים.
5. בשלב זה, ללא המלצות לגבי טיפול בהליקובקטר ילדים.

המלצות המועצה בנושא רישום ארצי אחיד בתחום גסטרואנטרולוגיה:

1. הקמת ועדת רישום עם נציגי קופות החולים במועצה בשיתוף חוג אנדוסקופיות של האיגוד.

נספחים:

מצגת בנושא Proton Pump Inhibitor (PPI) - תרופות מעכבות משאבות מימן

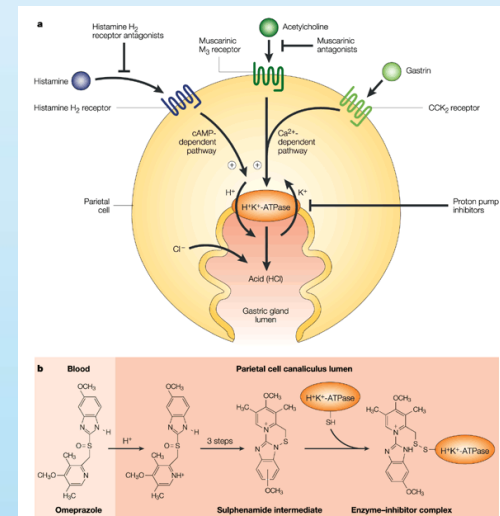
גרסיאלה ביל

מנהלת תחום
המועצות הלאומיות

כתבה: גילי פז.

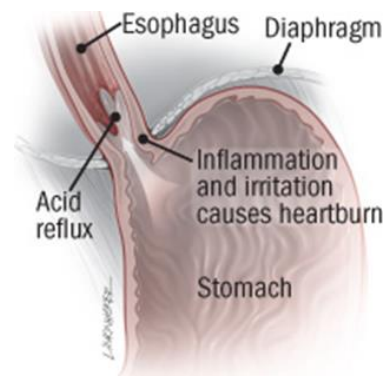
PPI

Please Perform Inspection
On PPI use



Proton pump inhibitors

- Proton Pump inhibitors are considered benign and very effective
- Therefore- very common long term use
- Overuse issue
- Price is not an issue
- Few reports throughout the years about SE
- Recently, leading medical literature has brought up the attention about long term use safety



Known SE

Achlorhydria- vitamin and mineral malabsorption (Iron, B12, Vit D, Ca, Mg)

Drug Interactions (clopidogrel?)

Infectious complications- Pneumonia, C Dif

Gastric polyps, carcinoids

Recent debatable SE

OP, Hip fractures

Falls, Dementia

CKD

- Most adverse events are in long term use
- Dose response effect is unclear
- Few hard indications for long-term PPI use

Arguably,
prophylaxis against
bleeding

Refractory GERD
(abnormal PH study)
Severe esophagitis

Barrett's Esophagus
(?)

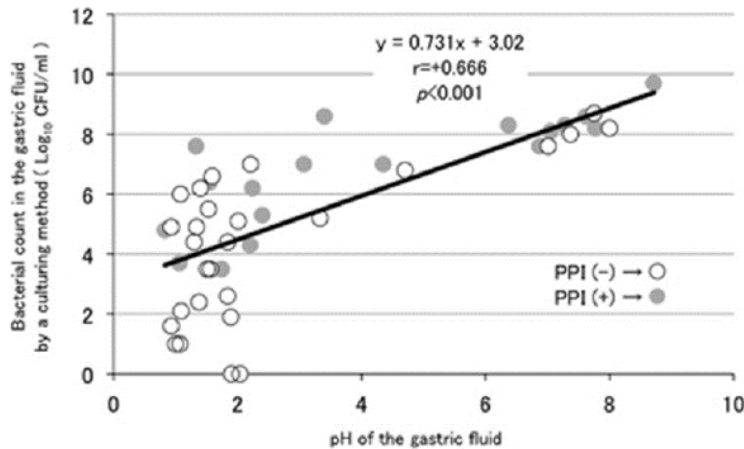
Idiopathic ulcers

Zollinger Ellison
Syndrome



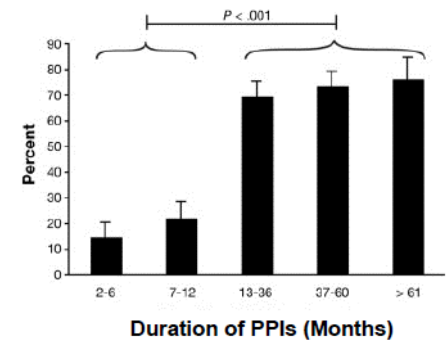
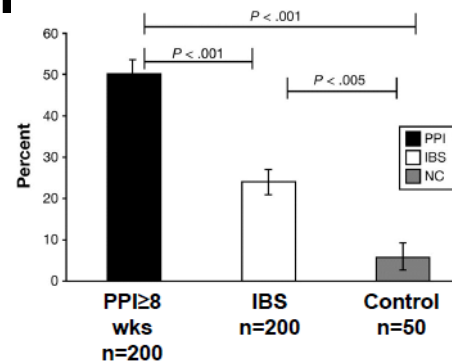
Infectious complications

Gastric Aspirates

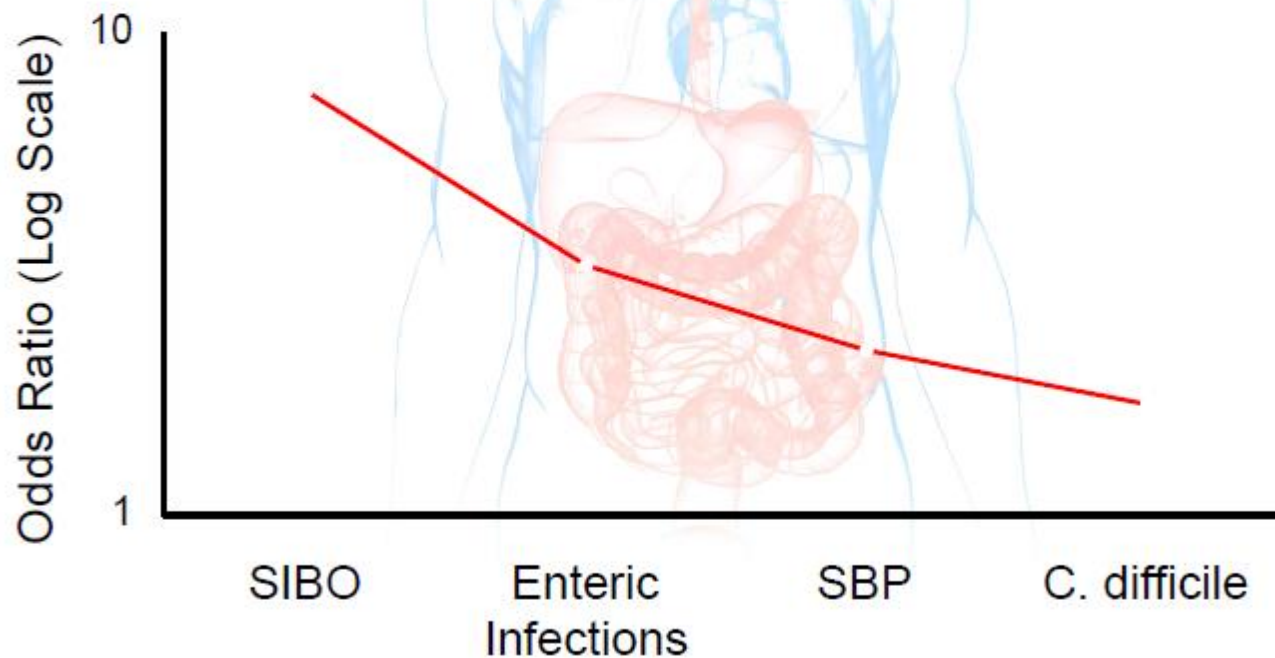


Tsuda, Clin Transl Gastroenterol 2015.

SIBO



PPIs & Risk for GI Infections



Biologic Plausibility of PPI Fracture Hypothesis

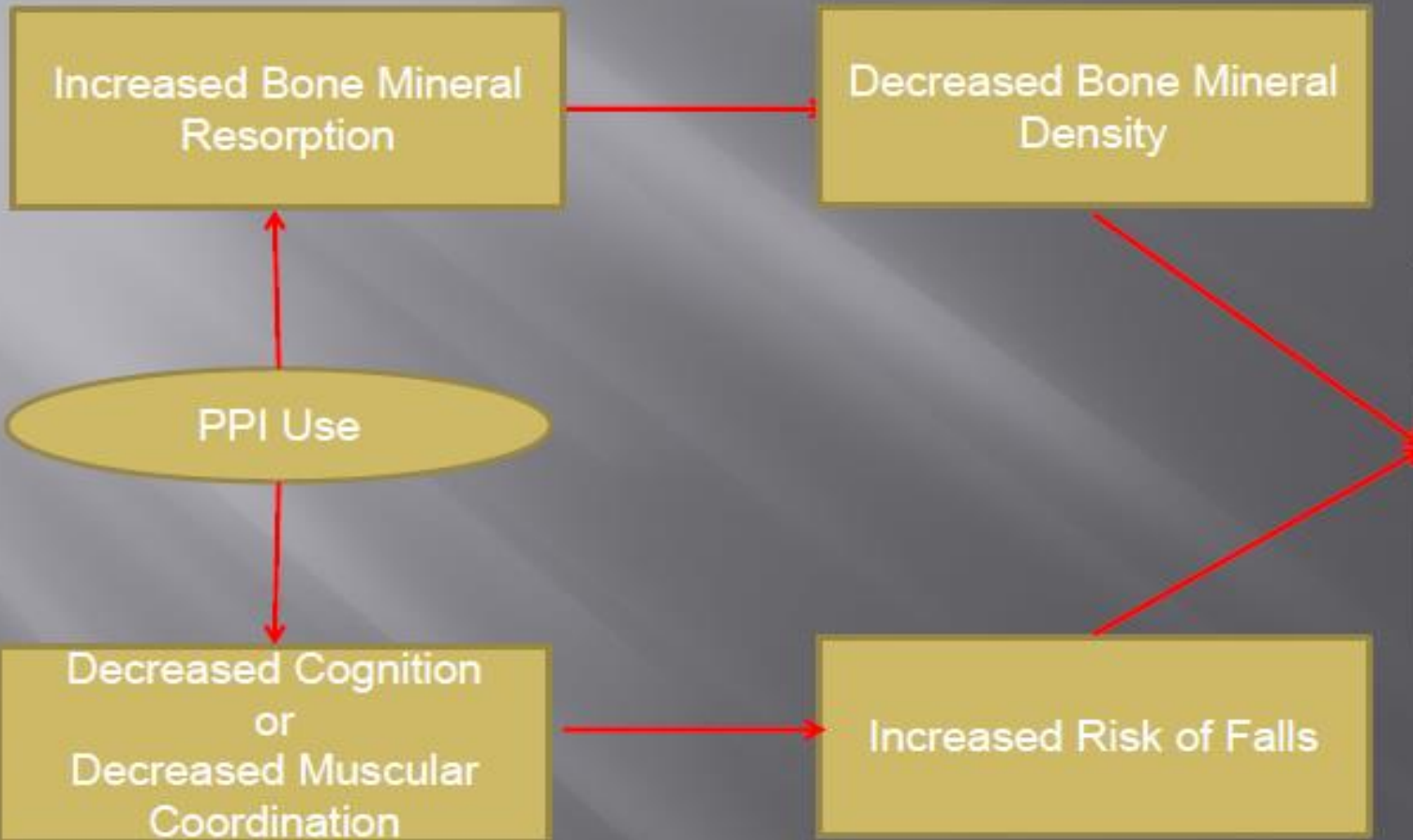
Increased Bone Mineral Resorption

Decreased Bone Mineral Density

PPI Use

Decreased Cognition
or
Decreased Muscular
Coordination

Increased Risk of Falls



PPIs and Hip Fracture

- Case control study from UKGPRD
 - 13,666 cases matched to 10 controls each

	1 year	2 years	3 years	4 years
PPI use overall	1.22 (1.15-1.30)	1.41 (1.28 -1.56)	1.54 (1.37-1.73)	1.59 (1.39-1.80)
PPI use > 1.75 DDD	2.66 (1.80-3.90)			

The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)

Am J Gastroenterol 2012; 107:1361–1369; doi:10.1038/ajg.2012.200; published online 10 July 2012

Laura E. Targownik, MD, MSHS¹, William D. Leslie, MD, MSc¹, K. Shawn Davison, PhD², David Goltzman, MD³, Sophie A. Jamal, MD, PhD⁴, Nancy Kreiger, MPH, PhD⁴, Robert G. Josse, MBBS⁴, Stephanie M. Kaiser, MD⁵, Christopher S. Kovacs, MD⁶, Jerilynn C. Prior, MD⁷, Wei Zhou, MSc³ and the CaMos Research Group⁸

Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture and Change in Bone Density In Postmenopausal Women Results from the Women's Health Initiative

Arch Intern Med. 2010 May 10; 170(9): 765–771

Shelly L. Gray, PharmD, MS¹, Andrea Z. LaCroix, PhD², Joseph Larson, MS², John Robbins, MD³, Jane A. Cauley, DrPH⁴, JoAnn E. Manson, MD, DrPH⁵, and Zhao Chen, PhD⁶

Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss

GASTROENTEROLOGY 2010;138:896–904

LAURA E. TARGOWNIK,^{*,‡} LISA M. LIX,[§] STELLA LEUNG,^{*,‡} and WILLIAM D. LESLIE^{‡,||,¶}

**ASSOCIATION OF PROTON PUMP INHIBITOR USE WITH RECURRENT FALLS
AND RISK OF FRACTURES IN OLDER WOMEN: A STUDY OF MEDICATION
USE IN OLDER FALLERS**

H.W. THALER¹, C. S. STERKE^{2,3}, T.J.M. VAN DER CAMMEN^{4,5,6}

The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women:
A prospective cohort study

Mariëlle M.C. van der Hoorn^{a,b}, Susan E. Tett^c, Oscar J. de Vries^d,

Annette J. Dobson^a, G.M.E.E. (Geeske) Peeters^{a,e,*}

Bone 81 (2015) 675–682

Proton pump inhibitors and risk of dementia

Ann Transl Med 2016;4(12):240

Karn Wijarnpreecha¹, Charat Thongprayoon¹, Panadeekarn Panjawatanan², Patompong Ungprasert^{3,4}

CKD-Literature review

- 2 quality cohort (but observational) studies found association between PPI use and 25-30% decrease in GFR (adjusted HR 1.39, 95% CI 1.01-1.91).
- Baseline kidney function was normal- GFR>60ml/min
- The cohorts included control H2 blocker group
- Adjusted for demographic, socioeconomic, clinical variables (including baseline eGFR, proteinuria, and BMI)
- Twice-daily PPI dosing was associated with a higher risk (adjusted HR 1.46, 95% CI 1.28-1.67) than once-daily dosing (adjusted HR 1.15, 95% CI 1.09-1.21).
- Compared with PPI use ≤ 30 days, PPI exposure for 31 to 90, 91 to 180, 181 to 360, and 360 to 720 days was associated with a progressively higher CKD risk (HRs of 1.82, 2.00, 2.16, and 1.96, respectively)
- Uncertain mechanism

**Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD; J Am Soc Nephrol 2016 Apr 14*

**Proton Pump Inhibitor use and the risk of chronic kidney disease; JAMA 2016 Jan 11*

Regulatory Authorities

- No recent new signals in EMA , FDA
 - Only signals discussed at PRAC (EMA pharmacovigilance risk assessment committee) after Sept2012:
 - Subacute cutaneous lupus erythematosus
 - Elevated circulating levels of CGA
- No requests to pharmaceutical companies
- Only previous signal for interstitial nephritis is mentioned as for kidney disease

Current world trends-AGA

How to Talk with Your Patients About PPIs and ...

- **Inform** that studies were retrospective and did not show clear causality between CKD or dementia
- **Reassure** -PPI is given for a clear-cut indication, lowest dose, shortest time
- **Educate** do not to ask “what side effects do PPIs have?” but rather “is it really indicated?” when PPIs are indicated, benefits outweigh risks.
- **Communicate-** the medication should not be stopped without a discussion about the risks and benefits.
- **Life-style modifications** may reduce or eliminate the need for PPIs for long-term use (concluded in the study “Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease)



Condition	Comments	FDA approval
Maintenance of symptom control in GERD	Intermittent or on-demand PPI courses to achieve adequate symptom control should be used whenever possible	Symptomatic GERD treatment only approved for 4–8 weeks
Maintenance of healing of erosive esophagitis	No data document that intermittent erosions are harmful; hence, symptom-driven intermittent or on-demand PPI is reasonable if adequate symptom control	Most PPIs approved without time limit, but prescribing information states that this has only been studied for 12 months
Barrett's esophagus (unrelated to GERD symptoms or esophagitis)	Observational data suggest that PPIs may decrease progression to neoplasm. In the absence of the need to treat GERD, guidelines state that PPIs deserve consideration or that risks and potential benefits should be discussed carefully with patient	No
NSAID users with increased risk	Randomized trials show decreased endoscopic ulcers and ulcer rebleeding	Approved for durations up to 12 weeks and 6 months
Anti-platelet agent users with increased risk	Randomized trials in low-dose aspirin users show decreased endoscopic ulcers, ulcer rebleeding, and, in those taking concomitant clopidogrel, upper gastrointestinal bleeding	No
Pathological hypersecretory conditions (Zollinger–Ellison Syndrome)	High-dose, multiple daily doses may be needed	Approved without time limit

Am J GE 2016, Long-Term PPI Use: Balancing Potential Harms and Documented Benefits. Loren Laine and Anil Nagar

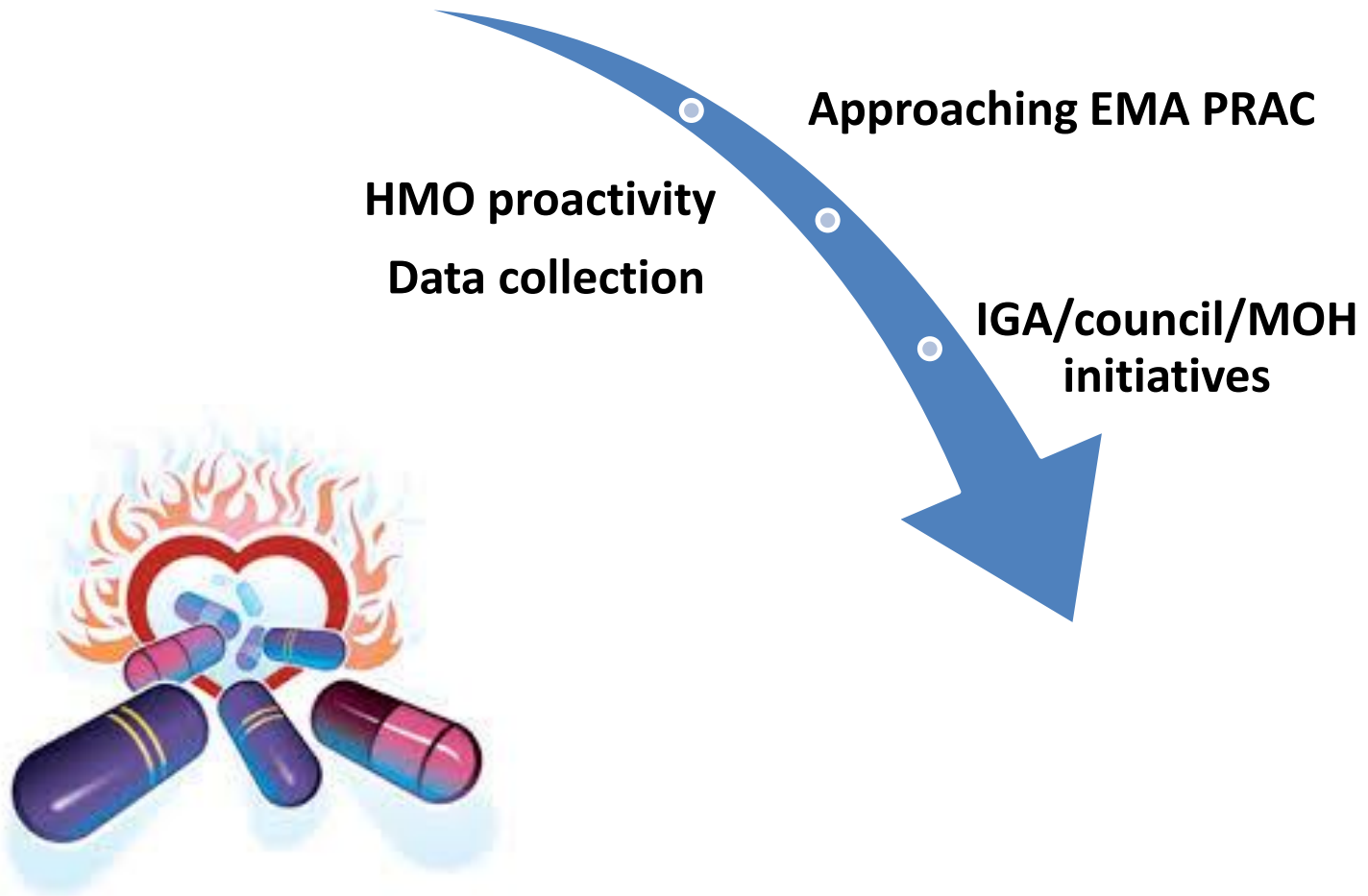
De-escalation

- No protocol for PPI discontinuation has been proven effective, no universally accepted approach
- Candidates for dose tapering
 - Treatment for more than six months
 - Moderate- to high-dose PPI
- Studies did not include nutritional protocols

Trends in Israel

- IGA-
- MOH
 - הצטברות המידע אודות תופעות לוואי אפשריות של הטיפול, תומכות בצורך בהערכה תקופתית של הטיפול והפסקתו במקרים בהם אינו נחוץ.
 - עדיין אין מספיק מידע למתן המלצות ספציפיות מעבר להקפדה על שימוש מושכל בתרופות אלה. טרם התקבלו החלטות בישראל וברשויות רגולטוריות בעולם. נמשיך לעקוב אחר הספרות ואחר פעילות רשויות רגולטוריות מובילות ונפעל בהתאם לצורך.
 - מגר' עינת גורליק, סגנית מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי אגף הרוקחות
- **Maccabi**- Listing of 20 cases with PPI+CKD for each GP as alert

Further action?





Thanks

- Maya Margalit- Director, PhV Biologic Products Team Leader, Teva
- Alon Sandovsly, Yosi Luminizky- Pharmacology, Macabbi
- Avi Porat, Chief Physician and the dedicated team- Macabbi