

נוגדי קרישה חדשים דביגטרן - ריברוקסבן - אפיקסבן

השימוש בבדיקות מעבדה בחולים המקבלים DOAC

נכתב על ידי:

ד"ר רועי בינרט

ד"ר אשר וינדר

פרופ' דוד חסדאי

ד"ר אינה ליכמן

ד"ר יונה נדיר

ד"ר ענת קרן

נכתב בשם:

האיגוד הקרדיולוגי בישראל

החברה הישראלית לקרישת דם (תרומבוזיס והמוסתזיס)

י ו נ י 2 0 1 6

המכון לאיכות
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

משתתפי פגישת הקונצנזוס:

מטעם החברה לקרישת הדם:

ד"ר אינה ליכמן, מנהלת מעבדה המטולוגית, וולפסון

ד"ר ענת קרן, מנהלת מעבדת קרישה, רמב"ם

ד"ר יונה נדיר, מנהלת יחידת קרישה, רמב"ם

ד"ר אשר וינדר, מנהל מחלקה המטולוגית, וולפסון

מטעם האיגוד הקרדיולוגי בישראל:

פרופ' דוד חסדאי, מנהל טיפול נמרץ לב, בילינסון

ד"ר רועי בינרט, שיבא, המכון להפרעות קצב, מכון הלב, שיבא

נוגדי קרישה חדשים דביגטרן - ריברוקסבן - אפיקסבן

השימוש בבדיקות מעבדה בחולים המקבלים DOAC

נייר עמדה זה מסכם דיון, אשר נערך בהשתתפות נציגי האיגוד הקרדיולוגי ונציגי החברה לקרישת הדם בחודש מרץ 2016, ואלו עיקרי הדברים:

1. תכשירי DOAC עשויים להשפיע על תוצאות בדיקות PT\PTT, אולם אין להשליך מתוצאות הבדיקות על רמתן של התרופות בדם או על אפקט נוגד הקרישה שלהן.
2. עבור כל תכשיר ישנה בדיקת מעבדה ייעודית המודדת באופן כמותי את רמת התרופה הפעילה בפלסמת הנבדק.
3. אין מקום להתאמת מינון התרופה לפי רמות תרופה בדם כשיגרה.
4. הטיפול בתכשירים אלו אינו מצריך ניטור רמה באופן שגרתי. עם זאת, יש מקום לשקול מדידת רמת התרופות במצבים הבאים:

1. חולים עם דימום פעיל
2. חולים הזקוקים להליך כירורגי או התערבות
3. חולים עם אירוע תרומבוטי
4. חולים השוקלים מעל 120 ק"ג או שהם בעלי $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$

במידה והחולה זקוק לפרוצדורה או ניתוח, עדיף במידת האפשר להמתין 24-48 שעות ממתן המנה האחרונה של התרופה, ובמצב של אי ספיקה כלייתית משמעותית יש אף להמתין פרק זמן ארוך יותר. גם בהליכים חודרניים בעלי סיכון גבוה לדמם או בהליכים שלא ניתנים להמוסטזה מקומית יש להמתין פרק זמן ארוך יותר (כ- 5 פעמים $T_{1/2}$). אם לא ניתן להמתין, יש להיוועץ עם מומחה קרישה.

במקרים דחופים ישנה חשיבות בביצוע בדיקות מעבדה אשר יסייעו בקבלת ההחלטה הקלינית.

על פי דעת מומחים, למרות שהמלצה זו לא נבדקה במחקרים קליניים, בערך פחות מ-50 ng/ml עבור כל אחת משלושת התרופות, ניתן לבצע פרוצדורות כירורגיות שאינן כרוכות בסכנת דמם גבוהה.

יש להדגיש כי ההמלצות המופיעות במסמך זה מבוססות על דעת מומחים וכי אין עדיין מחקרים מתאימים שניתן להסתמך עליהם.

נספחים:

שימוש ב- DOAC בחולים הסובלים מהשמנת יתר:

יש מידע מוגבל לגבי היעילות הקלינית ולגבי PK/PD של DOAC בחולים עם השמנה קיצונית. לכן הומלץ על ידי SSC of the ISTH ב-2016 למדוד רמת תרופה בחולים שמטופלים ב-DOAC שמשקלם מעל 120 ק"ג או שהם בעלי BMI מעל 40 kg/m^2 . במידה והרמה נמצאת בטווח הצפוי, המשך הטיפול בתרופה הוא סביר. במידה והרמה נמצאת מתחת לטווח הצפוי יש לשקול מעבר לנוגד קרישה מסוג נוגדי ויטמין K.

בדיקות מעבדה למדידת רמת דביגטראן בדם:

בדיקת זמן תרומבין, Thrombin Time (TT), רגישה מאוד לנוכחות דביגטראן בדם ולכן לא ניתן לקבוע ממנה את רמת התרופה בדם. הבדיקה יכולה לשמש לשליטת אפקט נוגד קרישה משמעותי בפלסמה כאשר ה-TT בתחום התקין. הבדיקה ניתנת לביצוע בשיטה אוטומאטית על גבי מכשירי הקרישה המצויים בבתי החולים בארץ. על כן, הבדיקה הינה מהירה כבדיקת זמני הקרישה PT\PTT כאשר היא מבוצעת באופן רוטיני במעבדה.

במקרים בהם תידרש הערכה כמותית מדויקת של רמות דביגטראן בדם, מומלץ להשתמש בבדיקת diluted TT. (ערכות מסחריות המצויות בשוק: [1] Hemoclot המיוצר בידי חברת HYPHEN BioMed ומשווק ע"י תרומ. [2] קיט של חברת Technoclone המשווק ע"י אנקו. [3] קיט HemosIL® Direct Thrombin Inhibitor Assay ומשווק ע"י אילקס מדיקל).

הבדיקה היא אוטומאטית וניתנת לביצוע על מכשיר הקרישה במעבדות בבתי החולים בארץ.

יצרני דביגטראן (boehringer-ingelheim) פרסמו תוצאות של מדידה כמותית של רמת התכשיר בפלסמת המטופל באמצעות הקיט Hemoclot כתלות במינון ובזמן לקיחת הדם בשיא או בשפל. רמות הדביגטראן המצוינות בטבלה זו נמצאו כיעילות מבחינה קלינית בניסויים המדווחים.

Indication (dose and regimen)	mean Cmax,ss (25th-75th percentile range) (ng/ml)	mean Ctrough,ss (25th-75th percentile range) (ng/ml)
pVTEp(220 mg qd)	71 (35-162)*	22 (13-36) ‡
SPAF (150 mg bid)	175 (117-275)*	91(61-143) ‡
SPAF (110 mg bid)	126 (85-200)*	65(43-102) ‡

pVTEp=primary venous thromboembolism prevention;
 SPAF=stroke prevention in patients with atrial fibrillation;
 qd=once daily;
 bid= twice daily.

- * Approximately 2 h after ingestion.
 ‡ 22-26 h after ingestion.
 ‡ 10-16 h after ingestion.

בדיקות מעבדה למדידת רמת ריברוקסבאן- אפיקסבאן בדם:

ריברוקסבאן ואפיקסבאן הם מעכבים ישירים של FX a על כן ניתן למדוד את הרמה המדויקת שלהם בפלסמת הנבדק באמצעות בדיקת Anti Xa ייעודית להם. לצורך כך יש להשתמש בקיט Anti Xa המצוי במעבדה לשם ניטור רמות LMWH ולבצע כיוול עם כייל ספציפי מסחרי של ריברוקסבאן ושל אפיקסבאן. הבדיקה תבוצע לאחר הרצת בקר מסחרי לריברוקסבאן או לאפיקסבאן, בהתאם. החברות המסחריות המספקות בקרים וכיילים עבור ריברוקסבאן הינן:
 BIOMED IL, STAGO, TECHNOCLONE, HYPHEN (רק ריברוקסבאן).

רמת השפל או השיא הצפויה עבור ריברוקסבאן במינונים שונים מצויה בטבלה:

Rivaroxaban plasma concentrations after therapeutic doses based on phase II data and simulated virtual data

Dose	Clinical setting	Ctrough (ng/ml)	Cmax (ng/ml)
2.5 mg bid	Acute coronary syndrome	16 (6-34) *	44 (28-66)*
10 mg od	VTE prevention after total hip replacement	9 (1-38) #	125 (91-196) #
15 mg od	Stroke prevention in patients with AF (CrCl ≤50 ml/min)	57 (18-136) ‡	229 (178-313) ‡
20 mg od	DVT treatment (continued treatment)	26 (6-87) §	270 (189-419) §
20 mg od	Stroke prevention in patients with AF (CrCl >50 ml/min)	44 (12-137) ‡	249 (184-343) ‡

על פי מחקרים שונים, רמות השיא או השפל הצפויה בנטילת מינונים שונים של אפיקסבאן הם:

	C max ng/ml		C min ng/ml	
	Target median	5 th -95 th percentile	Target median	5 th \95 th percentile
Prevention of VTE: elective hip or knee replacement surgery	77	41-146	51	23-109
2.5 mg bid				
Prevention of stroke and systemic embolism in NVAf	123	69-221	79	34-162
2.5 mg bid*				
5 mg bid	171	91-321	103	41-230
Treatment of DVT, treatment of PE and prevention of recurrent DVT and PE	67	30-153	32	11-90
2.5 mg bid				
5 mg bid	132	59-302	63	22-177
10 mg bid	251	111-572	120	41-335

C_{max} — 3 hours post treatment.

C_{min} — before next treatment.

* Dose adjusted population based on 2 of 3 dose reduction criteria in the ARISTOTLE study

VTE = Venous thromboembolism, DVT = Deep vein thrombosis, PE = Pulmonary embolism, NVAf = non-valvular atrial fibrillation. bid = twice a day.

Data taken from: electronic Medicines Compendium (eMC)

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets>

האיגוד הקרדיולוגי בישראל
ISRAEL HEART SOCIETY



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה