

הטיפול בפקקת ורידים תסחיפית (Venous Thromboembolism - VTE): איזו תרופה, באיזה מינון ולכמה זמן?

תקציר:

הטיפול בפקקת ורידים תסחיפית הוא מתן נוגדי קרישה. הטיפול הראשוני נמשך לרוב שלושה חודשים. לאחר פרק זמן זה, משך הטיפול שנועד למניעת הישנות המחלה נקבע בעיקר לפי דרגת הפרובוקציה שקדמה להיווצרות הקריש. קיימים גורמים נוספים העשויים להשפיע על משך הטיפול כגון מין החולה, נטילת בגלולות, מחלה ממאירה וכדומה. התרופות הפומיות הישירות החדשות הן בעלות יעילות דומה לזו של וורפרין, אך גורמות פחות לדמם משמעותי. יחד עם זאת, תרופות לא נבדקו בכל קבוצות החולים. קיימות עדויות ראשוניות שהתרופות יעילות גם בטיפול בפקקת ורידים תסחיפית בנוכחות מחלת סרטן. בסקירה זו נבחן את הסוגיות האלו בעזרת מקרים קליניים ונדון בסוגיות נוספות כגון הצורך בבדיקת תרומבופיליה, הצורך באשפוז, הצורך בגרביים אלסטיות הצורך לבדיקות לגילוי סרטן ועוד.

דנה דשת מאירוביץ¹
אשר וינדר^{2,1}

¹המכון להמטולוגיה, מרכז רפואי וולפסון, חולון
²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

מילות מפתח: פקקת ורידים תסחיפית; תרומבואמבוליס ורידי; נוגדי קרישה; נוגדי קרישה פומיים ישירים; פקקת ורידים תסחיפית במחלת סרטן; גלולות וקרישה.
KEY WORDS: Venous thromboembolism; Anticoagulation; Direct Oral Anticoagulants (DOACs); Cancer associated venous thromboembolism; Oral contraceptives and coagulation

פקקת ורידים תסחיפית

יש לסווג את הטיפול בפקקת ורידים תסחיפית (VTE) לזה הניתן בשלושת החודשים הראשונים ולטיפול השניוני הניתן אחר כך שנועד למנוע הישנות [2]. ההנחיות המקובלות לטיפול במחלות פקקת תסחיפית (מחלות תרומבואמבוליות) הן אלו שמפורסמות ומעודכנות אחת למספר שנים על ידי האיגוד האמריקאי לרפואת בית החזה (American College of Chest Physician, ACCP), שעדכן את המלצותיו בשנת 2016. לפי המלצותיו, יש לשקול טיפול מתמשך בחולים בעלי סיכון גבוה להישנות התהליך. המדד העיקרי שקובע את הסיכון הוא הסיבה להיווצרות הקריש מלכתחילה. כשהקריש נוצר בעקבות גורם בעל פוטנציאל תרומבוגני משמעותי שחלף (לדוגמה, ניתוח ארוך), הסיכון להישנות אינו גבוה, ולכן הטיפול בנוגדי קרישה במצב זה נמשך שלושה חודשים בלבד [1].

שאלת השאלה: מהם הגורמים המשמעותיים יותר ומהם הגורמים המשמעותיים פחות? אין תמימות דעים לגבי כל הגורמים (כגון טיסה), אך יש כאלה שיש לגביהם הסכמה [3]. גורמים הנחשבים משמעותיים וחולפים (transient major risk factors) הם כאלה שהתרחשו עד שלושה חודשים לפני אירוע תסחיפית הפקקת, כגון: ניתוח בהרדמה כללית שנמשך יותר מ-30 דקות; ניתוח חיתוך הדופן (קיסרי); אשפוז בשל מחלה חדה עם שכיבה של יותר משלושה ימים (ירידה לשירותים בלבד). גורמים חולפים הנחשבים משמעותיים פחות (transient minor risk factor) הם גורמים שהתרחשו עד חודשיים לפני

הקדמה

פקקת ורידים תסחיפית (Venous Thromboembolism – VTE), הכוללת פקקת ורידים עמוקים (Deep Vein Thrombosis – DVT) ותסחיף ריאתי (Pulmonary Embolism – PE), הם גורם משמעותי לתחלואה ותמותה. הטיפול העיקרי במחלות אלו הוא טיפול בנוגדי קרישה (anticoagulation) לשלושה חודשים או יותר [1]. מטרת הטיפול היא למנוע את התפשטות הקריש, למנוע תסחיף ריאתי, למנוע הישנות של אירוע הפקקת ולמנוע סיבוכים מאוחרים כגון תסמונת פוסט-פלביטית.

קביעת משך הטיפול מתבססת על קיום גורמי סיכון להישנות וניסיון לכמת סיכון זה, תוך הבאה בחשבון של הסיכון לסבול מהשפעות לוואי בעקבות הטיפול בנוגדי קרישה, קרי דמם.

בשנים האחרונות עבר הטיפול בנוגדי קרישה התפתחויות משמעותיות עם אישורן של תרופות פומיות ישירות חדשות, DOACs – Direct Oral Anti Coagulants. עם כניסתן של תרופות אלו לסל הבריאות גם בהוריה של מחלות פקקת ורידים תסחיפית, הטיפול בהן צפוי לעלות.

במאמר זה נסקור את הטיפול במחלות של פקקת ורידים תסחיפית, תוך הצגת פרשות חולים והבאת הסוגיות העומדות בפני הרופא במפגש עם המטופלים. לא נתייחס לאופן האבחון של מחלות פקקת תסחיפית ולא לטיפול בתסחיף ריאתי נרחב או תת-נרחב (שלוש מטופל בתנאים של טיפול נמרץ).

מפרשות חולים לדוגמה

מפרשת חולה 1:

גבר בן 50 שנים, בריא וללא טיפול תרופתי קבוע, נחבל ונקע את רגלו הימנית בתאונת סקי באירופה, רגלו קובעה בסד. עם חזרתו ארצה התלונן המטופל על נפיחות וכאבים חדשים ברגלו. הוא פונה לרופא משפחה, שמפנה לבדיקת על שמע שהדגימה פקקת של הוריד הפופליטאלי ברגל ימין. **האם להפנות את החולה לאשפוז?** (טבלה 1 [5]). במצב זה, אם מצבו של המטופל יציב והוא אינו מתלונן על כאבים בבית החזה ועל נשימה, אין הכרח להפנותו לאשפוז. יחד עם זאת, האבחנה של DVT צריכה להיעשות בסקירת על שמע (אולטרסאונד), מאחר שזמינות הבדיקה בקהילה אינה גבוהה, ובמקרים רבים יש להיעזר בחדר המיון של בית חולים.

מהי תרופת הבחירה? לפי ההמלצות החדשות של האגודה האמריקאית לרפואת בית החזה, לנוכח העובדה של DOACs יעילות טיפולית שאינה נופלת מזו של אנטגוניסטים של ויטמין K ופרופיל בטיחות טוב יותר, יש לתת טיפול באחד מנוגדי הקרישה החדשים [1].

עד לשנים האחרונות, הטיפול המקובל ב-VTE היה לפחות חמישה ימי טיפול בהפרין נמוך מולקולארי (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) בזריקה תת עורית עם חפיפה לאנטגוניסט של ויטמין K (קומדין), לאחר חמישה ימי טיפול מלאים בהפרין נמוך מולקולארי, ואם ה-INR הגיע לטווח הטיפולי (בין 2-3), ניתן היה להפסיק את הטיפול ב-LMWH ולהמשיך בטיפול פומי בקומדין תוך מעקב אחר ערכי INR.

היום, עם חלק מה-DOACs (Rivaroxaban ו-Apixaban) ניתן לתת טיפול פומי בלבד וללא צורך בטיפול פרנטרלי.

משטר הטיפול בהוריה של VTE בתרופות אלו שונה מהמשטר המקובל בפרפור פרוזדורי הלב. המינונים שנבדקו במחקרים השונים היו המינונים המלאים (גם באוכלוסייה המבוגרת). אם נבחר ב-Rivaroxaban, יקבל

המטופל טיפול פומי במינון של 15 מ"ג פעמיים ביום למשך שלושה שבועות ולאחר מכן ירד למינון של 20 מ"ג פעם ביום. יש ליטול את התרופה עם מזון. אם נבחר ב-Apixaban, נתחיל במינון של 10 מ"ג פעמיים ביום לשבוע ולאחר מכן במינון של 5 מ"ג פעמיים ביום. לעומת זאת, בטיפול ב-Dabigatran יש להתחיל ב-5 ימי טיפול פרנטרלי ב-LMWH (לפחות), ולאחר מכן יש לעבור לטיפול פומי במינון של 150 מ"ג פעמיים ביום.

משך הטיפול? לפנינו פרשת חולה שלקה ב-provoked VTE, ולכן משך הטיפול המתוכנן הוא לשלושה חודשים [1].

האם החולה זקוק לגרב לחץ אלסטית? המטרה של גרב אלסטית היא למנוע את התסמונת הבתיר פקקתית (Post Thrombotic Syndrome) המאופיינת בנפיחות, בכאב ובתחושת כבדות כרונית שלרוב מתגברים בסוף היום או לאחר עמידה

אירוע הפקקת התסחיפית כגון: ניתוח בהרדמה כללית שנמשך פחות מ-30 דקות; אשפוז קצר בשל מחלה חדה; טיפול באסטרוגן; היריון ומשכב לידה; שכיבה בבית יותר משלושה ימים בשל מחלה חדה; חבלת רגל עם ירידה בתנועה יותר משלושה ימים; גורמים פרובוקטיביים מתמשכים כגון: סרטן פעיל או מחלת מעי דלקתית.

שאלה נוספת היא מדוע משך הטיפול הוא שלושה חודשים? מדוע לא פחות? במספר מחקרים שנערכה בהם השוואה בין מתן נוגדי קרישה לזמן קצר (6 שבועות) לעומת 12 שבועות נמצא, כי בקרב החולים שלקו ב-VTE בעקבות פרובוקציה וטופלו בנוגדי קרישה לשישה שבועות בלבד, נשנה אירוע הפקקת התסחיפית בשיעור הגבוה עד פי שניים בזמן המעקב של עד 24 חודשים לאחר האירוע הפקקתי-תסחיפי הראשוני [2]. מדוע לא יותר? במחקרים שבדקו האם יש פחות הישנות במתן נוגדי קרישה לזמן ממושך יותר (6-12 חודשים) לא הודגמה עלייה משמעותית בהישנות האירועים הפקקתיים-תסחיפיים, והטיפול נוגד הקרישה הופסק כבר לאחר שלושה חודשי טיפול בחולים עם VTE עקב פרובוקציה [2]. ההנחיות לגבי משך הטיפול הן פחות חד משמעיות אם אירוע הפקקת התרחש בעקבות פרובוקציה פחות משמעותית, ולכן יש לבחון כל מקרה לגופו. משך הטיפול בפקקת תסחיפית ראשונית ללא פרובוקציה נדון בפרשת חולה 4.

הטיפול התרופתי בפקקת ורידים (תסחיפית VTE)

בישראל, נכון לזמן כתיבת מאמר זה, משווקות שלוש תרופות פומיות "חדשות" (DOACs) לטיפול ב-VTE. ה-Rivaroxaban וה-Apixaban מעכבות ישירות את פקטור Xa, ואילו ה-Dabigatran מעכבת ישירות את פקטור IIa. כקבוצה, ל-DOACs יעילות שאינה נופלת מאנטגוניסטים של ויטמין K (vitamin K antagonists, VKA), עם פרופיל בטיחות טוב יותר (פחות סיכון לדמם משמעותי ובעיקר פחות סיכון לדימום תוך מוחי) [4] ופחות אינטראקציות בין תרופתיות. בנוסף, הטיפול ב-DOACs אינו מצריך ניטור קבוע, ולכן הוא נוח יותר הן למטופל והן לרופא. לפיכך, ההמלצה המופיעה ב-ACCP משנת 2016, היא שבמטופל הלוקה ב-DVT ללא סרטן טיפול הבחירה יהיה אחד מנוגדי הקרישה החדשים [1].

לא נערכו מחקרים השוואתיים ישירים בין התכשירים השונים של תרופות ה-DOACs. קיים מידע של השוואות לא ישירות או על השוואות שלא בוצעו במחקרים פרוספקטיביים סמויים, ולכן קשה לקבוע האם יש תכשיר יעיל יותר או בטוח יותר מהתרופות האחרות. התרופות נבדלות זו מזו לא רק במנגנון הפעולה, אלא גם באופן המתן ובתכונות הפרמקוקינטיות והפרמקודינמיות. יש לזכור, כי המידע לגבי הטיפול ב-DOACs במטופלים הלוקים בתסמונת פוספוליפידית או בהפרעות תרומבופיליות אחרות ובמטופלים בקצוות המשקל (מתחת ל-50 ק"ג ומעל 120 ק"ג) הוא מצומצם. תשומת לב מיוחדת נדרשת בחולים הלוקים באי ספיקת כליות המטופלים בתרופה Dabigatran, שכן כ-80% מהתרופה מתפנה דרך הכליות.

התשובה, אם כן לשלוש השאלות הראשונות (האם להפנות את המטופלת לאשפוז, משך הטיפול ותרופת הבחירה) זהות לפרשת החולה הראשון.

פרשת חולה זו מעלה מספר שאלות נוספות: האם להפסיק את השימוש בגלולות בזמן הטיפול נוגד הקרישה? אף על פי שהנטייה היא להפסיק את הטיפול בעקבות אבחנה של המחלה הפקתית-תסחיפית, הרי שדווקא בזמן הטיפול בנוגדי קרישה, מתן גלולות משולבות הוא בטוח [10,9]. יתרה מכך, האפקט התרומבוגני שלהן נותר כחודש לאחר הפסקתן, ולכן יש להפסיק את נטילתן כחודש לפני הפסקת הטיפול בנוגדי קרישה [11]. המשך נטילת גלולות משולבות עשוי להפחית דימום וסתי היכול להתגבר עקב הטיפול בתרופות נוגדות קרישה [12]. יתרה מכך, ל-DOACs אין יתרון על פני VKA בהפחתת הדימום הווסתי. חשיבות מיוחדת יש למניעת היריון בזמן הנטילה של נוגדי קרישה פומיים, שכן אלה חוצים את השיליה ועלולים להזיק לעובר (אם כי נכון להיום אין מידע כי ה-DOACs גורמים למומים מלידה). אם אישה נכנסת להיריון תחת טיפול ב-DOACs יש לעבור מיד לטיפול ב-LMWH. האם לבצע בירור מעבדתי לתרומבופיליה? גם במקרה זה תוצאות הבירור לא ישפיעו על משך הטיפול נוגד הקרישה, ולכן ברוב המטופלות אין צורך בבירור תרומבופיליה [13].

על אילו אמצעי מניעה ניתן להמליץ למטופלת זו? כאמור, הנטייה להישנות היא נמוכה, אך הסיכון להישנות עולה פי שלושה בחשיפה חוזרת לעומת נשים שלא נחשפו שוב לאסטרוגן [14], ולכן לא נציע אמצעי מניעה המכילים אסטרוגן. התקן תוך רחמי מנחשת אינו מעלה את הסיכון ל-VTE והוא יעיל במניעת היריון. מכיוון שעלול להיגרם דימום ויסתי מוגבר, יש לשקול את הכנסתו לאחר סיום הטיפול בנוגדי קרישה [15]. בטיחות התקן תוך רחמי מסוג IUS, כגון מירנה, המשחררת פרוגסטרון בלבד, ובטיחות גלולות המכילות פרוגסטרון בלבד, נבדקו במספר עבודות. הודגם בעבודות הללו, כי נטילת אמצעי מניעה אלו אינה מעלה באופן משמעותי את הסיכון ל-VTE [16].

מה לעשות בהיריון ובמשכב לידה? הסיכון המוערך לאירוע חוזר באשה עם אנמנזה של מחלה פקתית-תסחיפית עומד על 2%-10% ללא טיפול נוגד קרישה בזמן ההיריון ומשכב הלידה [17]. לכן נשים עם אנמנזה של VTE צריכות לקבל טיפול ב-LMWH (שאינו חוצה את השיליה) בזמן ההיריון ומשכב הלידה, כמו אנוקספרין תת עורי במינון של 40 מ"ג או 1 מ"ג/ק"ג.

מפרשת חולה 3:

אישה בת 67 שנים עברה הערכה בעקבות אבחנה של סרטן שחלות. בטומוגרפיה מחשבית (CT) עלה ממצא לוואי של תסחיף בעורקים תת-סגמנטליים של הריאות. המטופלת אי תסמינית.

מהו הטיפול המתאים? במצב של סרטן פעיל קיימת הפעלה משמעותית של מערכת הקרישה. לכן, למרות שהמטופלת היא אי-תסמינית ולמרות שהפקת היא של עורקי ריאה קטנים בלבד, קיים סיכון להתרחבות הקריש, ועל כן האישה נזקקה לטיפול בנוגדי קרישה.

מהי תרופת הבחירה? הישנות הפקת וסיבוכי דמם נמצאו גבוהים יותר בחולי סרטן המטופלים ב-VKA בהשוואה

סבלה 1:

מתי להפנות מטופל לאשפוז?

האם יש תסמינים של פקת ורידית עמוקה נרחבת?
 • נפיחות של הגף המעורב לכל אורכו
 • הכחלה של הגף המעורב (אקרוצינוזיס)
 • מעורבות של הורידים האיליו-פמורליים או הווריד החלול התחתון

האם ישנם תסמיני תסחיף ריאתי?

• קוצר נשימה
 • כאבים בבית החזה
 • טאכיקרדיה

האם ישנה סכנה מוגברת לדימום בעקבות התחלת טיפול בנוגדי קרישה?

• אירוע של דימום בחדש האחרון (כגון דימום ממערכת העיכול)?
 • ניתוח או טראומה בשבוע האחרון
 • תרומבוציטופניה > 100,000 למיקרולטר
 • הפרעה במנגנון הקרישה (INR < 1.4, aPTT < 40 שניות)
 • מחלה ממארת עם גרורות למוח או לכבד

האם למטופל מחלות רקע או סיבות אחרות לאשפוז?

*אם התשובה על אחת מהשאלות חיובית, יש להפנות את המטופל לאשפוז

ממושכת. בהתאם לדרגת החומרה ייתכנו שינויים בצבע ובאלסטיות של העור, דליות, ובמקרים חמורים כיבים של העור.

קיימת מחלוקת רבה בספרות הרפואית לגבי היעילות של גרב אלסטית, עד פרסום מחקר ה-SOX בשנת 2014, נהוג היה להמליץ על שימוש בגרביים אלסטיות. אולם במחקר רב מרכזי זה שכלל 803 מטופלים לא נמצאה תועלת בשימוש בגרביים אלסטיות למניעת התסמונת הבתר פקתית [6]. גם במטה אנליזה שכללה מחקר זה לא הצליחו החוקרים להדגים תועלת בשימוש בגרביים אלסטיות [7]. ולכן ההמלצות של ה-ACCP והמלצות האיגוד הבריטי למצוינות בטיפול ברפואה (NICE-National Institute for health and Care Excellence) משנת 2015 אינן תומכות בשימוש גורף בגרב אלסטית, ומכאן שיש להפעיל הערכה פרטנית לכל חולה.

האם לבצע בירור מעבדתי של תרומבופיליה? במסגרת הפרויקט "לבחור בתבונה" של החברה האמריקאית להמטולוגיה (American Society of Hematology, ASH), הומלץ שלא לבצע בירור תרומבופיליה בחולים עם גורם פרובוקטיבי ברור, מכיוון שתוצאות הבדיקה לא ישפיעו על משך הטיפול במטופלים אלו [8].

מפרשת חולה 2:

אישה בת 27 שאובחנה כלוקה ב-DVT כחצי שנה לאחר התחלת טיפול בגלולות משולבות (מכילות אסטרוגן ופרוגסטרון) למניעת היריון. טיפול הורמונאלי ובמיוחד טיפול באסטרוגן מוכר כגורם סיכון להתפתחות פקת ורידית. הסיכון משתנה בהתאם לסוג התכשיר וכמובן גם בהתאם לגיל האישה. בניגוד לפרשת החולה הראשונה, שבה פיתח החולה פקת בהשראת טראומה, המהווה גורם בעל סיכון גבוה לפקת ורידית, הסיכון בעקבות חשיפה לגלולות למניעת היריון הוא נמוך יותר. נמצא, כי בפקת שאינה נרחבת ואינה מסובכת, הסיכון להישנות התהליך הפקתי נמוך (כל עוד אין חשיפה חוזרת להורמונים), ולכן ניתן להסתפק בטיפול של שלושה חודשים.

בנוגדי קרישה הוא גבוה ומוערך בכ-30% בחמש שנים הראשונות [23]. לכן ההמלצה היא טיפול ממושך בנוגדי קרישה עם הערכה חוזרת אחת לשנה במיוחד, כדי לוודא שאין נטייה לדמם [1].

למי בכל זאת אפשר להפסיק טיפול? קבוצת החולים הלוקים VTE ללא פרובוקציה אינה קבוצה הומוגנית. הניסיון למצוא אילו משתנים יכולים להבדיל בין המטופלים שזקוקים לטיפול ממושך לבין המטופלים שיכולים להפסיק טיפול לאחר 3-6 חודשים הביא ליצירת נוסחאות של תחזית להישנות המחלה [24-26]. בכל הנוסחאות, מין החולה ונוכחות רמה פתולוגית של D-Dimer הם גורמי סיכון משמעותיים להישנות. מסיבה שאינה ברורה, שיעורי הישנות באוכלוסיית הגברים גבוהים פי שניים ויותר מהשיעור בנשים [27], לכן רצוי לתת טיפול ממושך בגבר הלוקה ב-VTE קריבני (פרוקסימלי) ללא פרובוקציה. באישה עם רמת D-Dimer תקינה כחודש לאחר הפסקת הטיפול הראשוני, ניתן לשקול להפסיק טיפול, מכיוון שהסבירות להישנות המחלה היא קטנה יותר, אך יש להקפיד על טיפול מניעתי בתקופות עם סיכון מוגבר לפקת תסחיפית כגון ניתוח.

האם להפחית מינון של התרופה נוגדת הקרישה לאחר הטיפול הראשוני? לאחר תקופה של 3-6 חודשים של טיפול ראשוני ולאחר שנקבע שהמטופלת זקוקה לטיפול ממושך, נשאלת השאלה האם ניתן להפחית את מינון התרופות נוגדות הקרישה? אם המטופלת מקבלת קומדין, הרי ש-INR המטרה צריך להישאר בין 2-3 ואין אפשרות לעבור למינון מופחת. נערכו שני מחקרים שנבדק בהם האם אפשר לתת DOACs במינון מופחת. במחקר הראשון נבדק מתן Apixaban במינון של 2.5 ו-5 מ"ג לעומת אינבו בחולים שהשלימו טיפול במינון מלא של נוגדי קרישה בתקופה שבין 6-12 חודשים, אך ללא הוריה חד משמעית להמשך הטיפול. תוצאות המחקר העלו, שמתן מינון מופחת של 2.5 מ"ג נמצא יעיל בדומה למתן 5 מ"ג ולא גרם ליותר דימומים בהשוואה לתרופת דמה [28]. במחקר השני, Einstein Choice, נבדק מתן Rivaroxaban במינון של 10 ו-20 מ"ג לעומת מתן אספירין למניעה שניונית של VTE באותה אוכלוסיית חולים. תוצאות המחקר העלו, כי גם מתן מינון מופחת של Rivaroxaban היה טוב יותר מאספירין במניעה שניונית ולא גרם ליותר דימומים [29]. תוצאות אלו מתווספות לעדויות קודמות לגבי היעילות המוגבלת של אספירין. יש להדגיש כי בשני המחקרים לא נבדקו חולים שבהם יש אינדיקציה ברורה וחזקה להמשך טיפול בנוגדי קרישה. מתן מינון מופחת ב-Dabigatran לא נבדק.

האם לבצע בירור תרומבופיליה? גם במקרה זה גילוי תרומבופיליה מלידה אינו משנה את משך הטיפול, אך יש לבחון ברור לתרומבופיליה נרכשת, כגון נוגדנים כנגד פוספוליפידים, אם נשקול להפסיק את הטיפול נוגד הקרישה. האם לבצע בירור לסרטן חבוי? פקת ורידים יכולה להיות הביטוי הראשון לסרטן, והסיכוי לאבחן סרטן בחולים עם אירוע ראשון של unprovoked VTE עומד על כ-5% בשנה הראשונה (גבוה פי 4-6 מאשר באוכלוסייה הכללית באותו גיל) [30].

אם כן, האם יש צורך לבצע בירור לכל החולים עם VTE ללא פרובוקציה ומהו הבירור הנדרש? במספר מחקרים נבדקו שאלות אלו ונמצא כי בירור שכלל טומוגרפיה מחשבית (CT)

לחולים שאינם לוקים בסרטן [18]. ממצא זה הביא למספר מחקרים שבהם נבדק הטיפול ב-LMWH בחולי סרטן. מטה אנליזה של מחקרים אלו הראתה, כי מתן LMWH יעיל יותר באופן משמעותי במניעת הישנות VTE בהשוואה ל-VKA, עם נטייה לפחות אירועי דמם [19]. ל-LMWH יש יתרונות נוספים באוכלוסיית חולי הסרטן שלעיתים קרובות סובלים מהשפעות הלוואי של הטיפול במחלתם, כגון דלקת ריריות שמקשה בבליעה וגורמת לירידה בספיגה. בנוסף, לקומדין קיימות אינטראקציות בין תרופתיות רבות היכולות להקשות על איזון ה-INR.

למרות היתרונות של LMWH, המידע מ"החיים האמיתיים" מעלה, כי ההיענות הטיפולית לזריקות תת עוריות של LMWH היא נמוכה, וכמחצית מהחולים מועברים לטיפול פומי בקומדין (ובתרופות החדשות) [20].

ה-DOACs הם חלופה מועדפת, שכן הטיפול הוא פומי, אין צורך בניטור וזמן מחצית החיים קצר – נתונים המאפשרים הפסקות טיפול במידת הצורך, כגון בתקופות של תרומבוציטופניה משנית לכימותרפיה. עד כה פורסמו שני מחקרים שנבדקו בהם היעילות והבטיחות של DOACs לעומת LMWH באופן פרוספקטיבי ואקראי בחולי סרטן עם VTE. במחקר אחד נבדקו היעילות והבטיחות של מתן Edoxaban (DOAC) שאינו משווק בישראל בעת כתיבת מאמר זה) לעומת מתן LMWH מסוג Dalteparin למשך 6-12 חודשים. נמצא כי היו פחות אירועי הישנות של VTE, אך יותר דימומים מאג'וריים (בעיקר בחולי סרטן גסטרואזופגיאלי) [21]. במחקר השני שהוצג בשנת 2017 נבדק מתן Rivaroxaban לעומת Deltaparin למשך שישה חודשים. המסקנות שעלו מהמחקר היו, כי מתן Rivaroxaban יעיל במניעת הישנות של VTE עם שיעור דומה של דימומים מסכני-חיים, אך עם יותר דימומים שאינם מסכני-חיים אך בעלי משמעות קלינית. לנוכח זאת, בשלב זה יש מקום להמתין לעדויות נוספות כדי לקבוע האם טיפול ב-DOACs הוא טיפול הבחירה.

מהו משך הטיפול? לא נערכו מחקרים שנבדק בהם מהו משך הטיפול המיטבי במטופלים עם סרטן. לכן בהנחיות השונות מומלץ על טיפול שאינו קצר משלושה חודשים, תוך הכרה שכל עוד יש סרטן פעיל רצוי להמשיך טיפול נוגד קרישה [1]. קרוב לוודאי שלאחר החודש הראשון בטיפול ב-LMWH, ניתן לרדת ל-75% מהמינון המלא (נבדק רק לגבי דלטפרין) [22]. היתרון של LMWH נשמר לפחות כחצי שנה. ה-DOACs, כאמור, מסתמנים כחלופה יעילה, אם כי עומדת השאלה לגבי בטיחות הטיפול. אם המטופל צריך טיפול מעבר לשישה חודשים, ניתן לשקול מעבר ל-DOACs או ל-VKA, בהתאם למצב הקליני של המטופל ולהעדפתו.

מפרשת חולה 4:

אישה בת 50 שנים עם פקת בווריד הפמורלי השטחי מימין, ללא גורם פרובוקטיבי. המינוח של הווריד הפמורלי השטחי עלול להיות מטעה, שכן זהו וריד השייך למערכת הוורידים העמוקים ופקת בווריד זה היא DVT.

מהי תרופת הבחירה? גם במקרה זה נבחר בטיפול של אחת מתרופות ה-DOACs [1].

מהו משך הטיפול? הסיכון להישנות המחלה בלוקים ב-VTE ללא פרובוקציה לאחר הפסקת הטיפול הראשוני

שבהתמודדות קלינית שוטפת נמצא מגוון רחב יותר של מטופלים ותועלינה שאלות נוספות שלא קיבלו מענה הולם בסקירה זו. התרופות הפומיות הישירות החדשות מאפשרות התחלת טיפול נוחה יותר על ידי רופא המשפחה, אך לנוכח השוני והמורכבות הרבה, יש מקום להערכה על ידי המטולוג בשלושת החודשים הראשונים ממועד האבחנה. ●

מחבר מכותב: אשר וינדר

המכון להמטולוגיה, מרכז רפואי וולפסון, חולון
 הלוחמים 62, חולון, 5822012
טלפון: 03-5028778
פקס: 03-5028776
דוא"ל: awinder@post.tau.ac.il

או אנדוסקופית הביא לגילוי מוקדם יותר של מחלת הסרטן, אך לא הביא לעלייה בתוחלת החיים. לנוכח זאת, האיגוד הבינלאומי לתרומבוזיס והומאוסטזיס (ISTH) המליץ כי בחולה עם אירוע ראשון של unprovoked VTE יש לבצע בירור שכולל אנמנזה ובדיקה גופנית קפדנית, ספירת דם, בדיקת ערכים כימיים (כולל סידן ותפקודי כבד), בדיקת שתן כללית וצילום של בית החזה. בנוסף, יש לבצע את בדיקות הסקר המומלצות לסרטן לפי גיל ומין החולה [30].

לסיכום

במאמרנו הנוכחי, נסקר הניהול הרפואי של פקת ורידים תסחיפית, תוך היעזרות במקרים קליניים נפוצים. אין ספק

ביבליוגרפיה

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J *et al*, Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2016;149:315-352.
- Kearon C *et al*, Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*, 2014;123:1794-1801.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC *et al*, Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*, 2016;14:1480-1483.
- Van EN, Coppens M, Schulman S *et al*, Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 2014;124:1968-1975.
- Douketis JD, Treatment of deep vein thrombosis: What factors determine appropriate treatment? *Can Fam Physician*, 2005;51:217-223.
- Kahn SR, Shapiro S, Wells PS *et al*, Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014;383:880-888.
- Subbiah R, Aggarwal V, Zhao H *et al*, Effect of compression stockings on post thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Haematol*, 2016;3:293-300.
- Hicks LK, Bering H, Carson KR *et al*, The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*, 2013;122:3879-3883.
- Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S *et al*, Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*, 2016;127:1417-1425.
- Baglin T, Bauer K, Douketis J *et al*, Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2012;10:698-702.
- Schulman S, Less menorrhagia for women with VTE. *Blood*, 2016;127:1378-1379.
- Boonyawat K, O'Brien SH *et al*, How we treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants. *Blood*, 2017;130:2603-2609.
- Connors JM, Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*, 2017;377:1177-1187.
- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T *et al*, Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. *JAMA*, 2005;293:2352-2361.
- Waddington A, Ferguson C *et al*, Contraception and Venous Thromboembolism: Risk Factors and Clinical Considerations. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017;7:16-30.
- Mantha S, Karp R, Raghavan V *et al*, Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*, 2012;345:e4944.
- Pabinger I, Grafenhofer H, Lechner K *et al*, Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005;3:949-954.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A *et al*, Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*, 2002;100:3484-3488.
- Thein KZ *et al*, Low-Molecular Weight Heparins (LMWH) Versus Vitamin K Antagonists (VKAs) in the Treatment and Secondary Prevention of Cancer-Associated Venous Thromboembolism (VTE): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Blood*, 2016;128:1180.
- Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR *et al*, Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*, 2016;145:51-53.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P *et al*, Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2016;16:1033-1041.

thromboembolism. *N Engl J Med*, 2018;378:615-624.

22. Lee AYY, Levine MN, Baker RI & al, Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.

23. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR & al, Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Res* 2016;143:152-158.

24. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM & Kyrle PA, Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism The Vienna Prediction Model. *Circulation*, 2010;121:1630-1636.

25. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M & al, Predicting disease recurrence in patient with previous unprovoked venous thromboembolism (DASH) *J Thromb Haemost* 2012;10: 1019-25.

26. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR & al, Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Res* 2016;143:152-158.

27. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM & al, Sex Difference In Risk Of Recurrent Venous Thrombosis And The Risk Profile For A Second Event. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2159-68.

28. Agnelli G, Buller HR & Cohen A, Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013;368:699-708

29. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH & al, Rivaroxaban or Aspirin Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017;376:1211-22.

30. Delluc A, Antic D, Lecumberri R & al, Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2017; 15: 2076-9.

כְּרוֹנִיקָה

אָזוֹר הַמְּגוּרִים מִשְׁפִּיעַ עַל תּוֹחַלַת הַחַיִּים



ובניו יורק נמצאו הבדלים של 27 שנים, לדוגמה בין הצד המזרחי העליון של מנהטן להארלם, המופרדים ברחובות מעטים. העיר בעלת ההבדלים הקטנים ביותר הייתה פירס באינדיאנה – נתון התבטא הבדל תוחלת החיים בין אזורים ב־2.7 שנים בלבד, נתון המצביע על אחידות האוכלוסייה.

בין הגורמים המשפיעים המתבטאים באזור המגורים נמנים זיהום אוויר, חשיפה לרעלנים, דרגת הזמינות מזון בריא, ריאות ירוקות וטיפול רפואי. הקשר בין מוצא, עוני ובריאות לבין תוחלת חיים הוחרף במשך השנים, וקשה לפענח את הגורמים לכך. יחד עם זאת טוענים החוקרים, כי הכרה בכך תעודד מחוקקים ומוסדות בריאות הציבור לטפל בבעיה זו.

איתן ישראל

תוחלת החיים מושפעת ממספר גורמים, ביניהם, תורשה, מין, סגנון החיים וגם מזל. במאמר בכתב העת TIME (8 ביולי 2019) מוצגים ממצאים לכך שהגיאוגרפיה, ואפילו מקום המגורים המדויק, המאופיין לפי מיקוד, משפיעים על כך.

במאמר מצוטט מחקר מהפקולטה לרפואה של אוניברסיטת ניו יורק, שפירט את תוחלת החיים באזורים שונים של ערים ברחבי ארה"ב. הממצאים הצביעו על הבדלים של למעלה מעשרים שנים בתוחלת החיים בהתאם לאזור המגורים. בשיקגו נמצא הפער הגדול ביותר בתוחלת החיים: 30.1 שנים, בין השכונות הצפוניות לדרומיות, כאשר הדרומיות מאכלסות אוכלוסיות בעלות הכנסה נמוכה ובני מיעוטים. בשכונות הצפוניות תוחלת החיים הגיעה ל־90 שנים ומעלה, בדרומיות ל־60 בלבד. בווינגטון די.סי.,

כְּרוֹנִיקָה

הַתְּפַרְצוֹת חֲזֵרַת בְּאוֹסְטְרָלְיָה לַמְּרוֹת כִּיסוּי חִיסוּנֵי גְבוּהָ



230 איש שנבדקו בעזרת RT-PCR ונמצאו חיוביים, וגם נבדקו לנוגדנים IgG IgM סגוליים לנגיף החזרת, 165 (69%) היו חיוביים ל־166 אך שליליים ל־166, נתון המצביע על חשיבות מבחן RT-PCR לאבחון באוכלוסייה מחוסנת. לא היו דיווחים על הופעה חוזרת של הנגיף מגנוטיפ J של שנת 2007.

החוקרים סוברים, כי יש להגביר את מתן המנה השלישית של התרכיב המשולש לחזרת, אדמת וחצבת, כדי למנוע התפרצויות נוספות בעתיד באוכלוסייה רגישה. הם מציעים לרווח את מתן שלוש הזריקות, כדי להגביר ולהאריך את תקופת החיסון נגד הנגיף.

איתן ישראל

בשנת 2007 חלה התפרצות חזרת גנוטיפ J בקרב האבוריג'ינים בצפון מערב אוסטרליה, למרות שכיסוי החיסון היה גבוה. בשנת 2015 אירעה התפרצות נוספת באותו אזור שנגרמה על ידי גנוטיפ G. **ווסטפאל** וחב' [Lancet Infect Dis 2018;0n line dx.doi.org/10/1016/s1473-3099 30498-5(18) org/10/1016/s1473-3099 89% וחקרו את האפידמיולוגיה שלה. אותרו 893 מקרי חזרת כש־89% מהם היו בקרב אבוריג'ינים. ארבעים איש נזקקו לאשפוז, ו־33 מתוך 462 גברים דיווחו על דלקת אשכים. שיעור התקיפה של המחלה גדל עם גיל הנפגעים ושיאו היה בין הגילים 15-19 שנים. סך הכול, 371 (89%) מתוך 419 חולים בגילים 1-19 שנים היו מחוסנים במשטר מלא, ו־29 (7%) חוסנו בחיסון חלקי. מתוך