

הגדרת "פרפור עליות שאינו מסתמי" Non Valvular Atrial Fibrillation

מסמך עמדה מטעם:
האיגוד הקרדיולוגי בישראל



ינואר 2015



ההסתדרות הרפואית בישראל
המועצה המדעית • האגף לאבטחת איכות

חברי הוועדה

פרופ' דורון זגר - המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי סורוקה, באר שבע

פרופ' אלי לב - המערך הקרדיולוגי, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

פרופ' מיכאל גליקסון - מכון הלב, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

תוכן העניינים:

1. רקע..... עמוד 4
2. מסקנות והמלצות עמוד 6
3. ספרות..... עמוד 7

נוגדי הקרישה החדשים (NOACS) הוכללו בשנים האחרונות בסל הבריאות לחולים עם פרפור עליות המצויים בסיכון גבוה לארועים מוחיים ותסחיפים סיסטמיים. אוכלוסית החולים שהוגדרה כמתאימה לתרופות אלה היא "פרפור עליות שאינו מסתמי". מתברר כי בפועל קיים פער בין הגדרת מצב זה בקוי העמדה המקצועיים לבין הגדרתו בסל שרותי הבריאות של מדינת ישראל ומכאן בהגדרות המשמשות את המבטחים בבואם לשקול אישור תרופות אלה. על פי הגדרת הסל פרפור לא מסתמי הוא פרפור המופיע בחולה שאין לו כל מחלת לב מסתמית. הגדרה זו אינה מבוססת על המחקרים שבוצעו בנושא או על קוי העמדה המקצועיים ומחריגה חולים רבים העשויים ליהנות מנוגדי הקרישה החדשים.

המחקרים שבדקו את נוגדי הקרישה החדשים לא כללו חולים עם פרפור מסתמי אך הגדרת מצב זה לא היתה אחידה בין המחקרים השונים. בכל המחקרים שתי קבוצות חולים לא נכללו והוצאו מהמחקרים: א. חולים עם מסתם מלאכותי מכני, ב. חולים עם היצרות מיטראלית ראומטית. ברור ששתי קבוצות אלו אינן מתאימות לטיפול בנוגדי הקרישה החדשים. מעבר לשתי קבוצות אלו הקריטריונים לאי הכללה במחקרים השונים לא היו אחידים כפי שמשקף בפירוט הבא:

1. RELY – היסטוריה של מחלה מסתמית לבבית – כולל מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC VALVE"), או מחלה מסתמית משמעותית מבחינה המודינמית
2. ROCKET AF – נוכחות מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC HEART VALVE"), היפוך חשמלי מתוכנן, היצרות מסתם מיטרלי משמעותית מבחינה המודינמית
3. ARISTOTLE – פרפור רפוזדורים הנובע מסיבות הפיכות (כגון טירטוקסיקוזיס או פריקרדיטיס), היצרות מסתם מיטרלי בדרגה בינונית – קשה, מצבים מעבר לפרפור פרוזדורים הדורשים טיפול אנטיקואגולנטי, כגון מסתם מלאכותי ("PROSTHETIC HEART VALVE")
4. ENGAGE - היצרות מסתם מיטרלי בדרגה בינונית – קשה, מיקסומה עלייתית שלא הוסרה, מסתם מלאכותי מכני (MECHANICAL HEART VALVE). במחקר זה נכללו חולים עם מסתם מלאכותי ביולוגי או מצב לאחר תיקון מסתם.

קוי העמדה המקצועיים לנושא זה קובעים כך:

קוי העמדה האירופיים מ - 2012:

The term "valvular AF is used to imply that AF is related to rheumatic valvular disease (predominantly mitral stenosis) or a prosthetic heart valve"

קוי העמדה האירופיים אינם מציינים אם בביטוי "prosthetic heart valve" הכוונה למסתמים מלאכותיים מכניים ובולוגיים או רק מכניים.

קוי העמדה האמריקאיים מ - 2014:

AF in the absence of rheumatic mitral stenosis, a mechanical or bioprosthetic heart valve or mitral valve repair"

מענין לציין כי מחקר ה ENGAGE , שבדק תכשיר חדש ממשפחה זו ופורסם לאחר כתיבת קוי העמדה שלעיל (המחקר האחרון מהארבעה להתפרסם), איפשר כאמור להכליל חולים עם מסתם ביולוגי.

לאחרונה אוניברסיטת DUKE בארה"ב פירסמה את הנחיותיה לשימוש ב - NOACS, ותחת ההגדרה של חולים עם VALVULAR AF אשר לא נכללו במרבית המחקרים הקליניים ציינו:

"Valvular AF" – mechanical prosthetic valve, moderate – severe MS. Other valvular abnormalities were included (i.e. MR, AS, TR, bioprosthetic valves etc), and thus are appropriate for NOACS.

בנוסף, לאחרונה De Caterina ו - Camm פירסמו מאמר דעה לגבי הגדרת פרפור עליות מסתמי ב - European Heart Journal . מסקנותיהם העיקריות שהמצבים העיקריים הנכללים בהגדרת פרפור עליות מסתמי, עם סיכון מוגבר ביותר לאירועים טרומבו-אמבוליים, הם פרפור עליות בנוכחות מסתם מלאכותי מכני, ובנוכחות היצרות מיטרלית בדרגה בינונית – קשה. הם מציינים גם שהיות והיצרות המסתם המיטרלי היא כמעט תמיד על רקע ראומטי, ניתן להגדיר מחלה מסתמית ראומטית באופן כללי (עם פרפור עליות) כחלק מהקטגוריה של פרפור עליות מסתמי, בסיכון גבוה לאירועים טרומבואמבוליים. מנגד, בחולים עם פרפור עליות והפרעות מסתמיות כגון היצרות של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם המיטרלי, או מצב לאחר החלפת מסתם מלאכותי ביולוגי או לאחר תיקון מסתם, לא נראה שקיים סיכון טרומבואמבולי מוגבר ביותר (מעבר לסיכון הכרוך בפרפור עצמו) כמו שתי הקטגוריות שהוזכרו קודם לכן, ועל כן לא צריך להכליל מצבים אלו בהגדרת פרפור עליות מסתמי, וניתן לטפל בחולים אלו ב - NOACS.

II. מסקנות והמלצות

לסיכום, חולים עם פרפור פרוזדורים ומגוון רחב של מחלות מסתמיות שכיחות, כגון היצרות אאורטלית או אי ספיקה מיטראלית לא הוצאו ממרבית המחקרים השונים ויכולים בהחלט ליהנות מנוגדי הקרישה החדשים. מעבר לכך, קיימת מחלוקת לגבי ההגדרה המדויקת של VALVULAR AF ביחוד בהתייחסות למסתמים מלאכותיים – PROSTHETIC VALVES. נראה כי הגדרות לאחרונה, כגון זו של מחקר ENGAGE, ונייר הדעה של De Caterina – Camm אינן כוללות בקבוצה זו חולים עם מסתמים מלאכותיים ביולוגיים.

אנו סבורים, לפיכך, כי קבוצות החולים בהן אין להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים הן חולים עם מסתם מלאכותי מכני וחולים עם מחלה מסתמית ראומטית מיטראלית (היצרות מיטראלית משמעותית). לציין שלהערכתנו, גם חולים אשר עברו פרוצדורה התערבותית כלשהי לטיפול במחלה מסתמית מיטראלית ראומטית (קומיסורוטמיה, הרחבה עם בלון, השתלת מסתם מלאכותי ביולוגי וכ"ו) צריכים להחשב עדיין כחולים עם מחלה ראומטית, ולא מומלץ לטפל בהם בנוגדי הקרישה החדשים.

לעומת זאת, בחולים עם הפרעות מסתמיות משמעותיות שאינן היצרות המסתם המיטראלי (כגון היצרות של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם האאורטלי, אי ספיקה של המסתם המיטראלי או אי ספיקה של המסתם הטריקוספידלי) ניתן להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים. גם בחולים עם פרפור פרוזדורים ומסתם מלאכותי ביולוגי, מצב לאחר TAVI או מצב לאחר תיקון מסתם ניתן להשתמש בנוגדי הקרישה החדשים (בתנאי כאמור שהמחלה המסתמית הראשונית לא היתה ראומטית). אם כי, לאור הניסיון המוגבל יותר בקבוצות חולים אלה, מומלץ לשקול על בסיס אינדיבידואלי את הסיכון והתועלת שבמתן נוגדי הקרישה החדשים כתחליף לקומדין.

נשמח אם משרד הבריאות יבהיר הגדרות אלה לצורך מתן התרופות הן בסל הבריאות והן בביטוחים המשלימים.

1. 2014 AHA/ACC/HRS guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2014 published online 28.3.2014
2. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413.
3. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
4. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51
5. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91
6. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92
7. De Caterina R, Camm AJ. What is “valvular” atrial fibrillation? A reappraisal. *European Heart Journal* (2014) 35, 3328–3335