# OSAK jälgimise aspekte

Kai Sukles

Heli Kaljusaar

2019

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

# NOAC = DOAK = OSAK

- **OSAK** otsesed suukaudsed antikoagulandid
- **DOAC** direct oral anticoagulant
- **NOAC** non-vitamin K antagonist oral anticoagulant või novel oral anticoagulant
- **NOAK** eestikeelne vaste NOAC-ile

# OSAK-ite näidustused

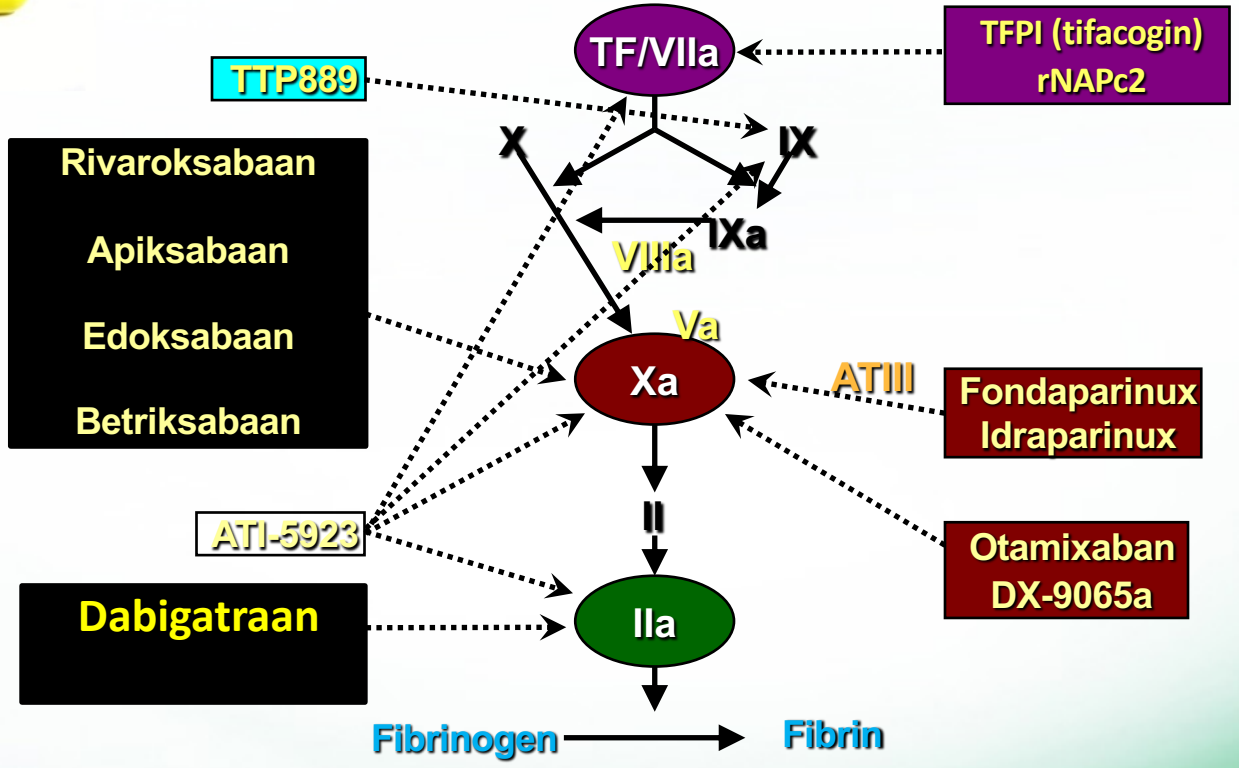
- **Mitte valvulaarne kodade virvendusarütmia (AF)** patsiendid-insuldi ja süsteemse embolisatsiooni preventsiooniks
- **Venoosse tromboosi (VT, VTE)** ravi
- VTE profülaktika kirurgilisel ja sisehaigel /ei käsitle tänases loengus/

# OSAK-id

- **Otsesed trombiini inhibiitorid**
  - Dabigatraan (**Pradaxa**)

- **Otsesed X faktori inhibiitorid**
  - Apiksabaan (**Eliquis**)
  - Rivaroksabaan (**Xarelto**)
  - Edoksabaan **(Lixiana)**

# Uued antikoagulandid




Adapted from Turpie and Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2007

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

# OSAK-ite farmakokineetika

| | Apiksabaan[1, 2] | Rivaroksabaan[1, 3] | Dabigatraan[1, 4] | Edoksabaan[5] |
|---|---|---|---|---|
| **Toime-mehhanism** | Faktori Xa otsene inhibiitor | Faktori Xa otsene inhibiitor | Otsene trombiini inhibiitor | Faktori Xa otsene inhibiitor |
| **Suukaudne biosaadavus** | ~ 50% | 80–100% | ~ 6,5% | 62% |
| **Eelravim** | Ei | Ei | Jah | Ei |
| **Toidu toime** | Ei | Jah (20 ja 15 mg tuleb võtta koos toiduga) | Ei | Jah, kerge toime |
| **Neerukliirens** | ~ 27% | ~ 33% * | 85% | 50% |
| **Dialüüs** | Ei soovitata | Ei ole dialüüsitav | Dialüüsitav | Ei ole dialüüsitav |
| **Keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$)** | ~ 12 h | 5-13 h | 12–17 h | 10-14 h |
| **Tmax:** | 3–4 h | 2–4 h | 0,5–2 h | 1-2 h |

*otsene eritamine neerude kaudu muutumatu aktiivse ainena

1. Ansell J. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:221-8. 2. Apixaban, SPC 2013, 3. Rivaroxaban SPC 2012. 4. Dabigatran SPC 2012., Lixiana SPC

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

# Antikoagulantravi määramisel

- Hinnata patsiendi tromboosiriski
- Hinnata patsiendi veritsusriski
- Teha individuaalne otsus
- Otsuse tegemist toetavad ravijuhised

# Antikoagulantravi alustamine ja jälgimine

**Ravi alustav arst:**

- Kontrollib ravi näidustatust
- Määrab hemogrammi, ALT, kreatiniini ja eGFR (CKD-EPI), TSH
- Planeerib uuringud
- Valib koostöös patsiendiga antikoagulandi
- Määrab antikoagulandi annuse vastavalt patsiendi eripäradele
- Otsustab prootonpumba inhibiitori (PPI) ennetava kasutamise vajaduse
- Selgitab patsiendile ravimi tarvitamise eesmärki ja pideva kasutamise vajalikkust, annab juhised raviks
- Täidab ja annab patsiendile antikoagulandi kasutajakaardi
- Korraldab ravi jälgimise, jääb ravi vajadusel koordineerima

# Ravi jälgimise sagedus

- **<u>Stabiilse varfariinravi puhul</u>**
  - INR igal kuul, vajadusel sagedamini
  - Täismahus jälgimisvisiit iga 6 kuu järel või ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
- **<u>OSAK puhul</u>**
  - ≥ 75 aastased ja põdurad patsiendid vähemalt iga 6 kuu järel
  - *kui eGFR (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73m2, siis intervall kuudes = eGFR / 10*
  - ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
  - ülejäänud juhtudel kord aastas

Kodade virvendusarütmia (KVA) ravi- ja käsitlusjuhend (RJ- I/27.1-2018)

**Antikoagulantravi alustaja**

Selge näidustus
Antikoagulandi valik
Hgb, neeru- ja maksafunktsiooni hinnang
Kas vajab PPI-d
Patsiendiõpetus
Antikoagulantravi kaart
Jälgimine (kes, millal, mida?)

**Esmane kontroll 1 kuu pärast**

**Jälgimine: perearst, tromboosikabinet, ravi alustaja**

Kontrolli:
- Ravisoostumus (tabletid kaasa)
- Veritsustüsistused
- Trombemboolilised tüsistused
- Kõrvaltoimed
- Vereanalüüside vajadus

**+/- 3 k**
**1-6 k sõltub mitmetest teguritest: vanus, neerufn komormbiidsus**

Probleemide korral pöördu ravi alustaja poole.
Keerukad otsused lahendab multidistsiplinaarne meeskond

Täida antikoagulantravi kaart ning määra järgmine visiit

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

# Tegevused OSAK ravi jälgimise visiidil

- Trombemboolia sündmuste esinemine
- Veritsustüsituste esinemine
  - Pisiveritsused, võimalikud abinõud (PPI, hemorroidide ravi jm), ravi jätkamise julgustamine
  - Oluliste veritsuste puhul ravi muutmise otsustamine
- Kõrvaltoimete esinemine
  - nende tegelik seos antikoagulandi kasutamisega
- Ravikoostöö
  - arvutatakse tegelik ravimitarbimine allesoleva ravimi hulga alusel
  - rõhutatakse ravimi regulaarse kasutamise olulisust
  - arutatakse ravimi võtmist meenutavate abivahendite kasutamist
- Vaadatakse üle KÕIK teised ravimid ja toidulisandid, mida patsient kasutab, sh kasutamise kestus ja hinnatakse koostoime võimalikkust ning kliinilist tähendust, minimeeritakse koostoimete võimalus

Kodade virvendusarütmia (KVA) ravi- ja käsitlusjuhend (RJ- I/27.1-2018)

# Tegevused OSAK ravi jälgimise visiidil (järg)

- Vajadusel laboratoorsed analüüsid
  - hemogramm kord aastas
  - ALT, kreatiniin ja eGFR (CKD-EPI) iga 6 kuu järel või kui eGFR (CKD-EPI) ≤ 60 ml/min/1,73m2, siis intervall kuudes = eGFR/10
  - iga ägeda haigestumise korral, mis võib mõjutada neeru- või maksafunktsiooni
- Hinnatakse annuse sobivust ja ravi jätkamise kasu/riski suhet
- Täidetakse vajalikus mahus ravimi kasutajakaart
- Probleemide korral konsulteeritakse vajadusel eriarstidega, eriti ravi lõpetamise otsuse osas
- Korratakse alati üle ravimi kasutamise eesmärk ja juhised, korraldatakse ravi edasine jälgimine



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
- inimlikult inimesega -

# Kuidas teha KNP patsiendil ohutult antikoagulantravi

- OSAK-id on antikoagulantidena mõistlik valik KVA patsientide jaoks, kellel on kerge või mõõdukas KNP.

- Monitoorida neerufunktsiooni regulaarselt ja vajadusel kohandada doosi

| | |
|---|---|
| **Kord aastas** | I-II st (GFR ≥ 60 ml/min) |
| **Kuue kuu järel** | III st (GFR 30–60 ml/min) , eakad (> 75 a) või põdurad patsiendid |
| **Kolme kuu järel** | IV st (GFR ≤ 30 ml/min) |

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
– inimlikult inimesega –

# Millistel patsiendidel on suurenenud veritsusrisk?

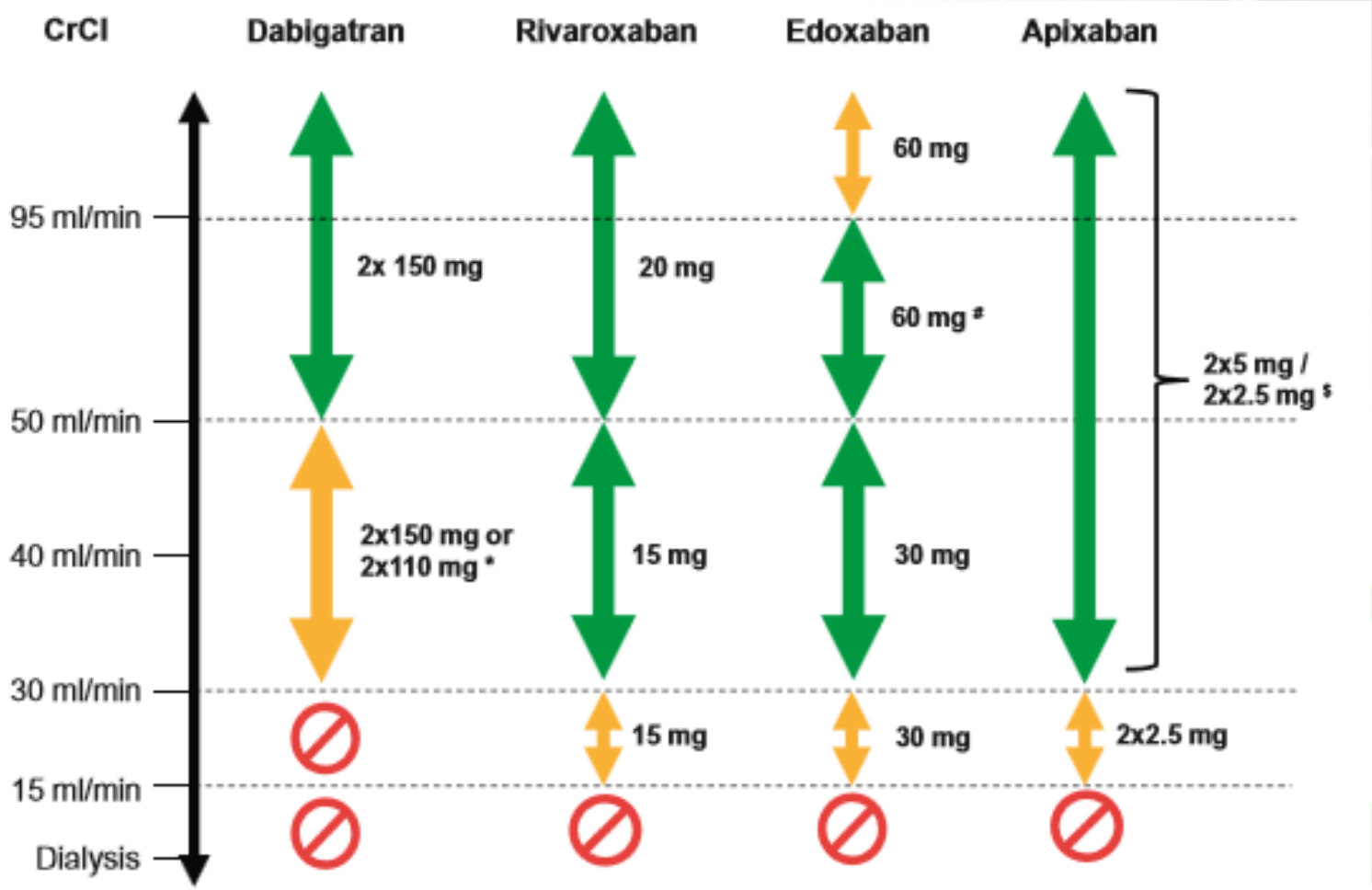
- Eakad
- Langenud neerufunktsiooniga
- Kaasuvad haigused
- Antiagregandid ja NSAID-d (vt. Digiretseptuuri, NB! käsimüük)
- Seedetrakti haavand/verejooks anamneesis
- Kasvajad (koostoimed kasvajavastaste preparaatidega)
- Dementsus – ravimi manustamise probleemid
- Libedad tänavad->kukkumised->traumad
- Kontaktspordialad

# OSAK-ite annustamine KVA korral

| | Apiksabaan* | Rivaroksabaan* | Dabigatraan* | Edoksabaan |
|---|---|---|---|---|
| Annus | 5 mg x2 | 20 mg x1 | 150 mg x2 | 60 mg x1 |
| Redutseeri-tud annus | 2,5 mg x2<br>• CrCl 15-29 mL/min<br>2 tegurit kolmest:<br>• 80a +<br>• <60 kg +<br>• kreat >133 mkmol/l | 15 mg x1<br>• CrCl 15-49 mL/min | 110 mg x2<br>• >80 a.<br>• Verapamiili kasutaja<br><br>Kaalu annuse vähendamist:<br>• 75-80 a<br>• CrCl 30-50 mL/min<br>• Gastriit, ösofagiit, reflukshaigus<br>• Teised patsiendid, kellel on kõrge veritsusrisk | • 30 mg x1<br>• CrCl 15-50 mL/min<br>• ≤ 60 kg<br>• Kaasuv ravi P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool. |
| Vastu-näidustatud | CrCl <15 mL/min | CrCl <15 mL/min | CrCl <30 mL/min<br>Dronedarooni kasutajatel | CrCl <15 mL/min |

* Andmed Apiksabaani, Rivaroksabaani, Dabigatraani , Edoksabaani ravimi omaduste kokkuvõtetest (SPC-st)

# OSAK-ite annustamine neerupuudulikkusega patsientidel KVA korral




Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

# OSAK-ite kasutamine ablatsioonile suunamisel

Last intake:
- 24h

- 12h
(default)

Resumption:
3-5h

**NOAC** | **NOAC**

**Factors to shorten interruption**

- High $CHA_2DS_2$-VASc Score (≥ 3)
- No heparin i.v. *prior* to 1st TSP
- Operator experience
- Imaging for transseptal puncture
- Large LA

**Factors to lengthen interuption**

- Low $CHA_2DS_2$-VASc Score (≤ 2)
- Heparin i.v. *prior* to 1st TSP
- Limited operator experience
- No imaging for transseptal puncture
- Normal size LA
- Reduced renal function

**AF ablation** (target ACT 300 – 350 s)

**NOAC**

(Rule out tamponade and other major bleeding prior to restarting)

**Rule out LA / LAA thrombus prior to ablation if**

- **≥ 36 hours without NOAC,**
- **doubt about compliance,**
- **high thromboembolic risk**

EHRA

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

# OSAK-ite annustamine VT patsientidel

| | Apiksabaan | Rivaroksabaan | Dabigatraan | Edoksabaan |
|---|---|---|---|---|
| **Intensiivne annus** | 10 mg x2<br>7 päeva | 15 mg x2<br>21 päeva | MMH ravidoosis<br>5-7 päeva | MMH ravidoosis<br>5päeva |
| **Tava-annus pikaajaliseks raviks** | 5 mg x2 | 20 mg x1 | 150 mg x2 | 60 mg x1 |
| **Redutseeritud annus** | | 15 mg x1<br>• veritsusrisk ületab korduva VTE riski | 110 mg x2<br>• >80 a.<br>• Verapamiili kasutajad | • 30 mg x1<br>• CrCl 15-50 mL/min<br>• ≤ 60 kg<br>• Kaasuv ravi P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitoritega: tsüklosporiin, dronedaroon, erütromütsiin või ketokonasool. |
| **Vastu-näidustatud** | CrCl <15 | CrCl <15 | CrCl <30<br>Dronedarooni kasutajatel | CrCl <15 |

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

# OSAK-ite annustamine peale suut ortopeedilist op-i

| | Apiksabaan | Rivaroksabaan | Dabigatraan | Edoksabaan |
|---|---|---|---|---|
| **annustamine** | 2,5 mg x2 | 10 mg x1 | 220 mg x1<br>Redutseeritud annus: 150 mg x1 >80 a ja verapamiili tarvitajad | 30 mg x1 |

# OSAK-ite annustamine maksapuudulikkuse korral

| Parameter | 1 point | 2 points | 3 points |
|---|---|---|---|
| **Encephalopathy** | No | Grade 1-2 (suppressed with medication) | Grade 3-4 (refractory / chronic) |
| **Ascites** | No | Mild (diuretic-responsive) | Moderate-severe (diuretic-refractory) |
| **Bilirubin** | < 2 mg/dL | 2-3 mg/dL | > 3 mg/dL |
| | < 34 µmol/L | 34-50 µmol/L | > 50 µmol/L |
| **Albumin** | > 3.5 g/dL | 2.8-3.5 g/dL | < 2.8 g/dL |
| | > 35 g/L | 28-35 g/L | < 28 g/dL |
| **INR** | < 1.7 | 1.71-2.30 | > 2.30 |

| Child-Pugh category | Dabigatran | Apixaban | Edoxaban | Rivaroxaban |
|---|---|---|---|---|
| A (5-6 points) | No dose reduction | No dose reduction | No dose reduction | No dose reduction |
| B (7-9 points) | Use with caution | Use cautiously | Use cautiously | DO NOT USE |
| C (10-15 points) | DO NOT USE | DO NOT USE | DO NOT USE | DO NOT USE |

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

# OSAK-ite vastunäidustused

- Kliiniliselt oluline äge verejooks
- Raske neerupuudulikkus
- Haiguskolle või seisund, mis võib olla raske veritsuse oluliseks riskifaktoriks ( olemasolev või hiljuti esinenud seedekulgla haavand, suure veritsusriskiga pahaloomuliste kasvajate olemasolu, hiljuti esinenud: aju- või seljaajuvigastus; aju-, seljaaju- või silmaoperatsioon; intrakraniaalne verejooks, teadaolevad või kahtlustatavad söögitoru vaariksid, arteriovenoossed väärarendid, vaskulaarsed aneurüsmid või rasked intraspinaalsed või intratserebraalsed vaskulaarsed häired)
- Samaaegne ravi muu antikoagulandiga
- Maksahaigus, millega kaasneb koagulopaatia ja kliiniliselt oluline veritsemisoht, sh tsirroosiga patsiendid, kellel on Child-Pugh B ja C
- Rasedus ja imetamine
- Mehhaaniline klapiprotees
- Ülitundlikkus toimeaine või abiainete suhtes

Koostatud dabigatraani, apiksabaani, rivaroksabaani SPC alusel

# Varfariinilt üleminek OSAK-itele ja vastupidi

**Patsientide üleviimine varfariinilt OSAK-ile**

Lõpeta ravi varfariiniga → Jälgi INR-i kuni INR on < 2,0 → Alusta ravi OSAK-iga

**Patsientide üleviimine OSAK-lt varfariinravile**

Jätka OSAK-iga vähemalt 2 päeva pärast ravi alustamist varfariiniga → 2 päeva möödumisel kontrolli INR-i, kui INR <2,0 jätka OSAK-iga → Jätka ravi OSAK-i ja varfariiniga paralleelselt kuni INR on ≥ 2,0

Madalmolekulaarselt hepariinilt (MMH) võib OSAK-ile üle minna järgmise annuse manustamiseks ettenähtud ajal.

Sama kehtib OSAK→ MMH ülemineku kohta

# Erakorraline patsient EMOs

- „Vanasti“ küsimus: „Kas Te tarvitate Marevani“ + analüüsides INR
- Nüüd: „Kas Te tarvitate hüübimissüsteemi mõjustavaid ravimeid - Pradaxa, Xarelto, Eliquis?
- Millal viimase ravimdoosi võtsite?
- Võiks juurde küsida (+analüüs) neerufunktsiooni kohta
- Oluline vaadata digiregistratuuri!!!

# OSAK-ite toime lõppemine

| OSAK | Poolestusaeg, h |
|---|---|
| Apiksabaan | 12 |
| Dabigatraan | 12-17 |
| Rivaroksabaan | 5-9 (noored)<br>11-13 ( eakad) |
| Edoksabaan | 10-14 |

Steffel J et al. European Heart Journal (2018) 39, 1330–1393

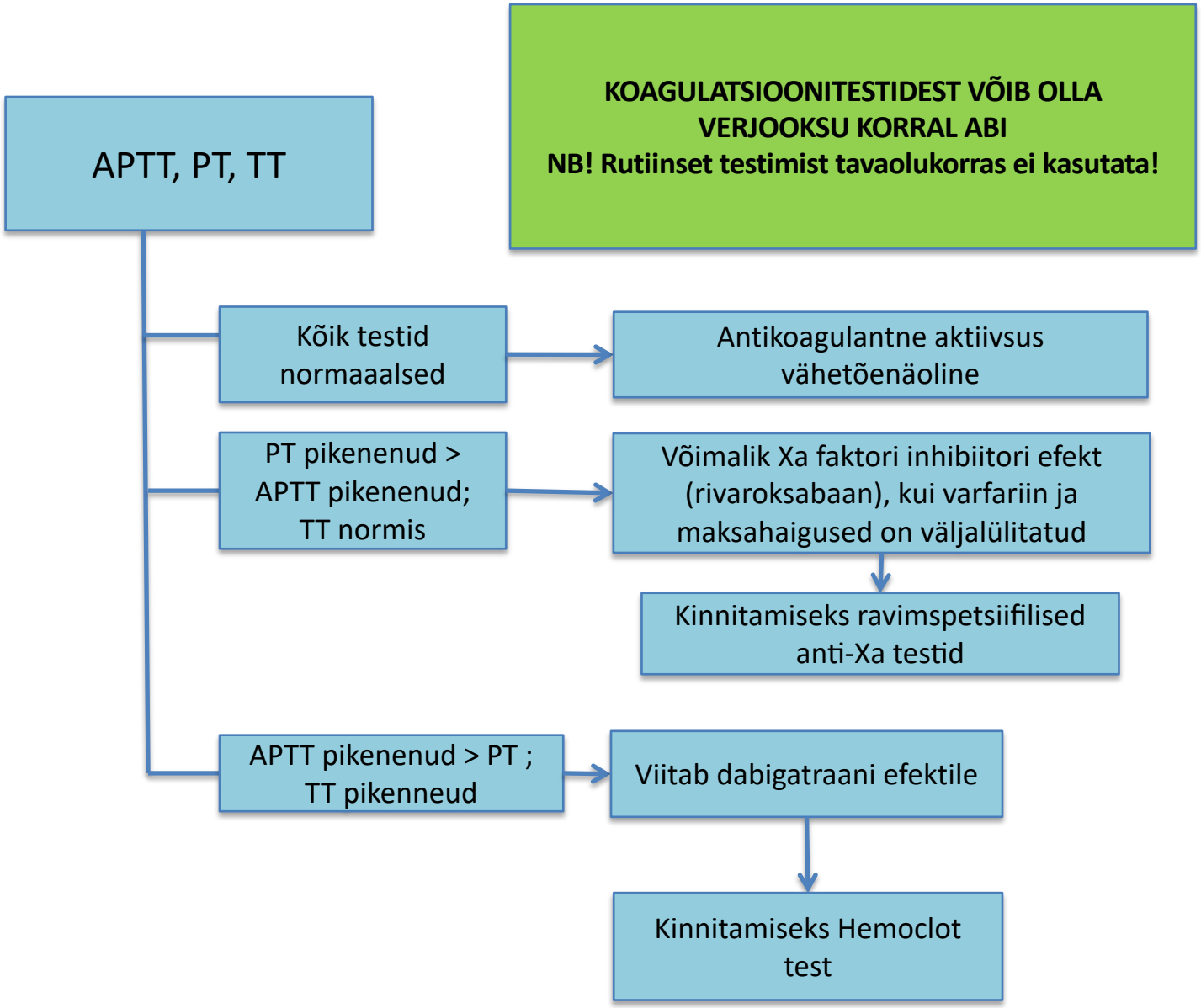
IDA-TALLINNA KESKHAIGLA
- inimlikult inimesega -

# Kas enne erakorralist operatsiooni mingid analüüsid aitaksid…

- Dabigatraan APTT
- Rivaroksabaan PT
- Apiksabaan ?

<u>Ei ole head analüüsi, mis võimaldaks mõõta OSAKi toimet</u>

Barrett YC, et al. Thromb haemost 2012; 104(6):1263-1271
Sculman S, et al. Blood 2012; 119(13):3016-3012
Van Amburgh JA. Medscape Pharmacists. Jan 28, 2013




Suggested laboratory algorithm for NOAC evaluation, Pathology 2013