

AK - BEHANDLING

Thomas Decker Christensen
Overlæge, lektor, dr.med., ph.d.
Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk Afdeling T
Aarhus Universitetshospital
E-mail: tdc@clin.au.dk

Disposition

- Hvad er AK - behandling
- Status vedr. forbrug af medicin
- Indikation for behandlingen
- Risikoen for trombose vs. blødning
- Hvilken medicin er bedst og til hvem.....
- Fremtiden mht. bl.a. forbrug af medicin og behandlingsmodaliteter

Dumme spørsmål eksisterer ikke.....



Medicinen

- **Antitrombotisk medicin:**

- **Antikoagulerende medicin:**

- Kumariner (warfarin (Marevan[®]), phenprocoumon (Marcoumar[®]): Vitamin K-Antagonist (VKA)
- Non Vitamin K antagonister (NOAK):
 - Dabigatran etexilate (Pradaxa[®])
 - Apixaban (Eliquis[®])
 - Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - Edoxaban (Lixiana[®])
- Fondaparinuxnatrium (Arixtra[®])
- Lavmolekylært heparin (LMWH)
- Heparin

- **Trombocytfunctions hæmmere:**

- ASA/magnyl
- Dipyridamol (Persantin[®])
- Clopidogrel (Plavix[®])
- Ticagrelor (Brilique[®])
- Prasugrel (Efient[®])
- Vorapaxar (Zontivity[®])

Antitrombotisk behandling i Danmark i 2014

- 526.147 patienter i antitrombotisk behandling
 - 424.568 i trombocytfunctions hæmmende behandling
 - 89.959 i VKA behandling
 - 45.672 i NOAK behandling
- 8 % af den danske befolkning i behandling med antitrombotisk behandling
 - Mange i dual eller triple behandling
- Der sker en ca. 10% øgning i forbrug pr. år

VKA og NOAK

- Ca. 75.000 i VKA-behandling i Danmark
- Ca. 60.000 i NOAK-behandling i Danmark
 - 40% Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - 31% Apixaban (Eliquis[®])
 - 28% Dabigatran etexilate (Pradaxa[®])
 - 1% Edoxaban (Lixiana[®]) (markedsført i Danmark i juni 2016)

Medstat.dk 2016

Valg af AK-behandling til nye AFLI patienter

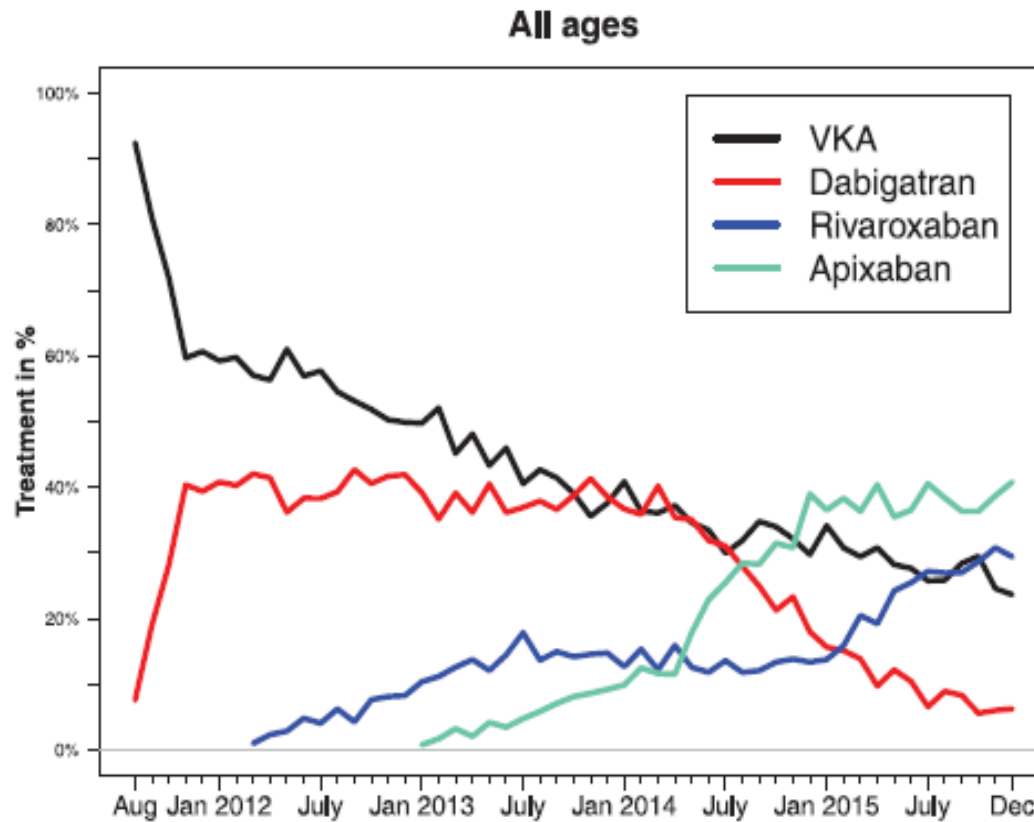


Figure 3. Time trends from 2011 to 2015. Percentages per months for first-time initiators of vitamin K antagonists (VKA), dabigatran, rivaroxaban, and apixaban from 22 August 2011 to 31 December 2015.

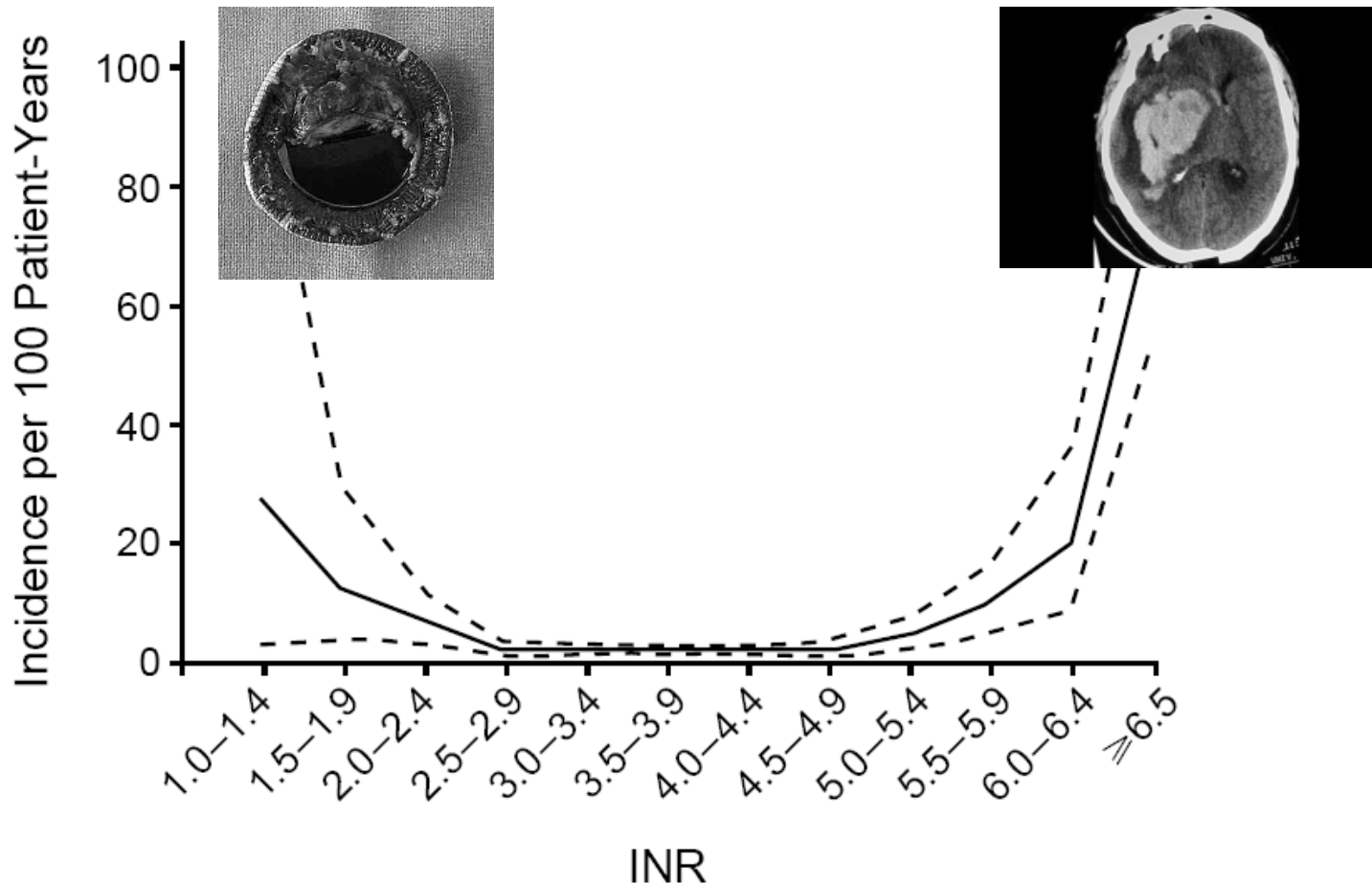
Problemet.....

- Der er altid et dilemma, da alt antitrombotisk medicin øger risikoen for blødning
- Så der er altid tale om en risikovurdering (blødning vs. tromboemboli)



Scylla og Charybdis (Odysseus rejse)

Balancen: Eksemplificeret ved INR

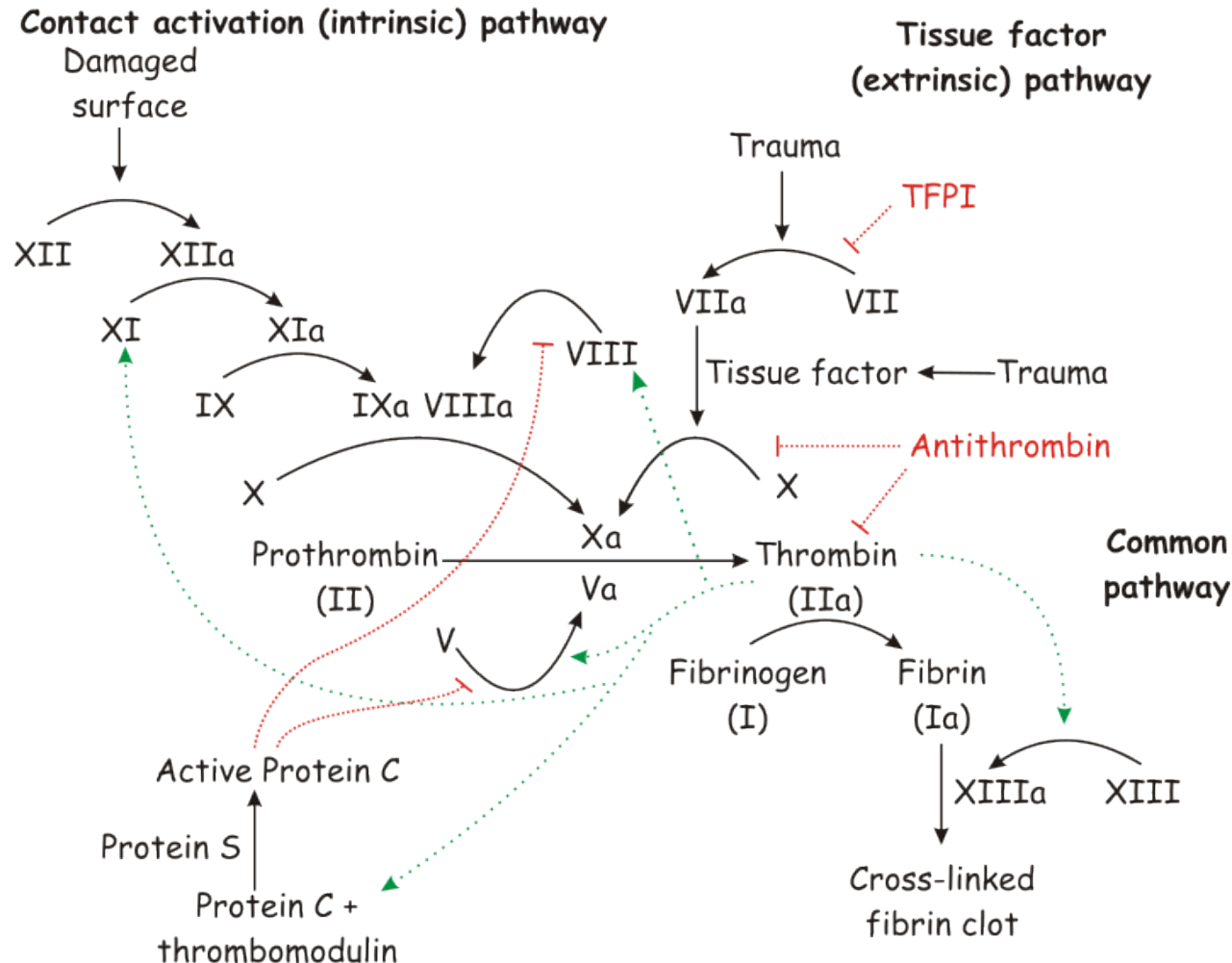


Cannegieter SC et al. N Engl J Med 1995;333:11-17

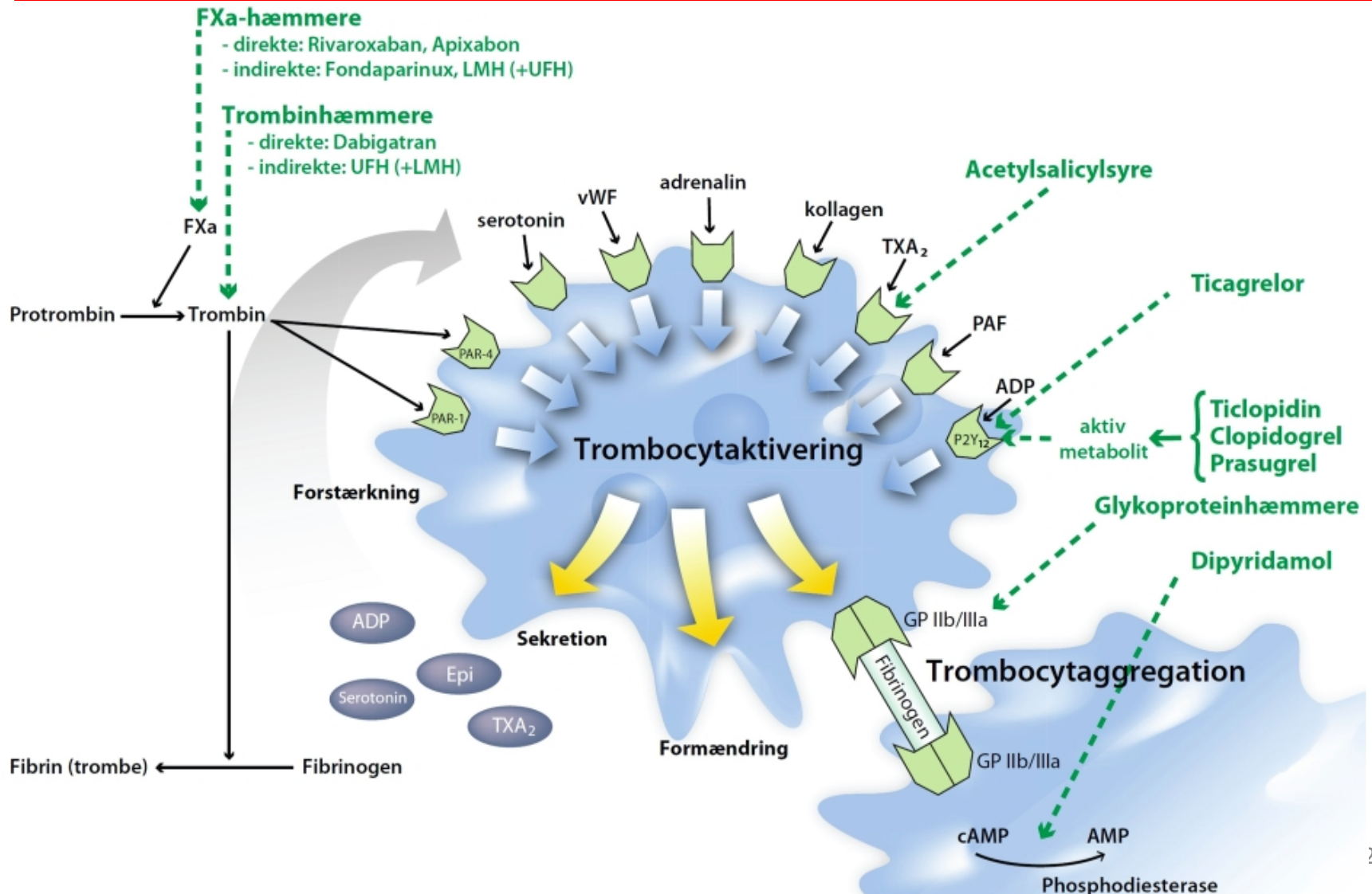
Virkningsmekanismer for den antikoagulerende medicin



Antikoagulerende medicin



Trombocytfunctions hæmmere



Hvilken type AK - behandling til hvem? (1)

- Typer af medicin
 - Kumariner (warfarin (Marevan[®]), phenprocoumon (Marcoumar[®]): Vitamin K-Antagonist (VKA)
 - Non Vitamin K antagonistier:
 - Dabigatran etexilate (Pradaxa[®])
 - Apixaban (Eliquis[®])
 - Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - Edoxaban (Lixiana[®])
 - Fondaparinuxnatrium (Arixtra[®])
 - Lavmolekylært heparin (LMWH)
 - Heparin

Hvilken type AK - behandling til hvem? (2)

- Fondaparinuxnatrium (Arixtra[®]):
 - Primært til kardiologiske patienter (relativ lille gruppe)
- Lavmolekylært heparin (LMWH) (f.eks. Enoxaparin (Klexane[®]), Dalteparin (Fragmin[®]), Tinzaparin (Innohep[®])):
 - Som profylakse mod dybe venetromboser (DVT) og lungeembolier (LE): Gives til medicinske og kirurgiske patienter
 - Behandling af DVT og LE
 - Til cancer patienter (langtidsbehandling)
 - Udvalgte kardiologiske patienter
 - Anvendes meget
- Heparin:
 - Primært til patienter, som har en blodprop i lungen (lungeemboli), patienter som ligger på diverse støttemaskiner (CPS, ECMO, ECC)
 - Anvendes ikke så meget (og er relativt billigt)

Hvilken type AK - behandling til hvem? (3)

- Warfarin (Marevan®)
- Non Vitamin K antagonist (NOAK):
 - Dabigatran etexilate (Pradaxa®)
 - Apixaban (Eliquis®)
 - Rivaroxaban (Xarelto®)
 - Edoxaban (Lixiana®)
- Anvendes primært til patienter med atrieflimmer, venøse tromboser (DVT/LE), mekaniske hjerteklapper, børn med specielle indikationer
- NOAK anvendes også som profylakse (ved operationer) mod DVT og LE (som LMWH)
- Anvendes rigtig meget - fokus på dette

Sygdoms hyppighed i Danmark (1)

- Atrieflimmer:
 - Ca. 120.000 danskere har atrieflimren
 - Der diagnosticeres mere end 18.000 nye tilfælde årligt
 - Forekomsten forventes kraftigt stigende (faktor 2-3 over de næste 30 år)
 - Stiger eksponentielt med alderen (8-10 % hos +80-årige)

www.cardio.dk

www.sundhed.dk

www.hjerteforeningen.dk

Sygdoms hyppighed i Danmark (2)

- DVT (ca. 5500 nye tilfælde pr. år)
 - Risikoen øges fra ca. 1/10.000 for individer under 40 år til ca. 1/100 hos individer over 60 år
- LE (ca. 3500 nye tilfælde pr. år)
- Profylakse til medicinske og kirurgiske patienter
 - Øges pga.: Flere ældre, længerevarende (28 dage) profylakse efter operation for coloncancer mv.

NOAK vs. Marevan behandling

- NOAK:
 - Meget mere specifikt virkningsmekanisme end Marevan
 - Lettere at styre - ikke så mange interaktioner
 - Kræver ikke monitorering
 - Dyrere end Marevan
 - Der anvendes for ca. 500 mio. kr. NOAK om året i Danmark

Atrieflimmer studier

- Dabigatran (Pradaxa[®])
 - RE-LY studiet (Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009)
 - N = 18.113, follow-up time: 2.0 year
- Apixaban (Eliquis[®])
 - ARISTOTLE studiet (Granger CB et al. N Engl J Med 2011)
 - N = 18.201, follow-up time: 1.8 year
- Rivaroxaban (Xarelto[®])
 - ROCKET – AF studiet (Patel MR et al. N Engl J Med 2011)
 - N = 14.264, follow-up time: 1.9 year
- Edoxaban (Lixiana[®])
 - ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano RP et a. N Engl J Med 2013)
 - N = 21.105, follow-up time: 2.8 year

Sammenligning ml. NOAK og Marevan

Studie	Større tromboembolier (% pr. år)		Større blødninger (% pr. år)		Død (uanset årsag) (% pr. år)	
	NOAK	Warfarin	NOAK	Warfarin	NOAK	Warfarin
Dabigatran (RE-LY)	1.11	1.69	2.71	3.36	3.75	4.13
Apixaban (ARISTOTLES)	1.27	1.60	2.13	3.09	3.52	3.94
Rivaroxaban (ROCKET-AF)	1.70	2.20	3.60	3.40	4.50	4.90
Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)	1.18	1.50	2.75	3.43	3.99	4.35

Numbers needed to treat (NNT)

Det antal patienter som der skal behandles i 1 år for at undgå en event (sammenlignet med konventionel AK-behandling)

Studie	Større tromboembolier	Større blødninger	Død (uanset årsag)
Dabigatran (RE-LY)	172	400	204
Apixaban (ARISTOTLE)	303	105	238
Rivaroxaban (ROCKET-AF)	333	500	333
PSM/PST (AFLI)	185	675	101
PSM/PST (mekanisk hjerteklap)	55	127	156

Heneghan C et al. Lancet 2012;28(379):322-334
Christensen TD et al. Circulation 2012;126:e45

NOAK vs. Marevan

- NOAK vs. Marevan i atrieflimmer studierne
- Vigtigste effektmål er: Død, større blødninger og tromboembolier
- Tid (mean) i terapeutisk INR target interval (TTR) kan anvendes som en indikator for behandlingskvaliteten¹:
 - TTR i studierne
 - RE-LY: 64 %
 - ARISTOTLES: 62 %
 - ROCKET – AF: 55 %
 - ENGAGE AF-TIMI 48: 68 %

¹Lehto M et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 [Epub ahead of print]

Selvtesting og selvstyring af AK-behandling



Selvstyret AK-behandling

- TTR:
 - 71.1 % (kvinder)
 - 76.4 % (mænd)
- Risikoen for komplikationer (% per år):
 - Større blødninger: 1.6 %
 - Større tromboembolier: 0.7 %
 - Død (uanset årsag): 0.5 %
- Korrelation ml. TTR og en lav risiko for komplikationer

TTR i Danmark

- Selvstyring (PSM)
 - 78.7% (PSM) vs. 68.9% (konventionel behandling)¹
- Selvtestning (PST)
 - 79.7% (PST) vs. 72.9% (konventionel behandling)²

¹Christensen TD et al. *Eur J Int Med* 2006;17:260-266

²Christensen H et al. *Telemed J E Health* 2011;17:169-76

Numbers needed to treat (NNT)

Det antal patienter som der skal behandles i 1 år for at undgå en event (sammenlignet med konventionel AK-behandling med Marevan i studierne)

Studie	Større tromboembolier	Større blødninger	Død (uanset årsag)
Dabigatran (RE-LY) ¹	172	154	263
Apixaban (ARISTOTLE)	303	104	238
Rivaroxaban (ROCKET-AF)	200	500	250
Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) ¹	313	147	278

¹Høj dosis of NOAK

$NNT = 1/\text{Absolut Risiko Reduktion (ARR)}$

NOAK vs. VKA, opsummering (1)

- Konklusion:
 - Ingen forskel i outcome, når NOAK sammenlignes med højkvalitets VKA behandling (TTR > 70%)
 - PST / PSM ser ud til at have en i hvert fald lige så lav, og sandsynligvis lavere, incidens af kliniske events (tromboembolier, blødninger og død) end de nye antitrombotika i de omtalte studier (RE-LY, ARISTOTLE og ROCKET-AF)¹
 - Ingen reduktion i intracerebrale blødninger ved Dabigatran sammenlignet med højkvalitets VKA – behandling (TTR: 76 %)²
 - NOAK præparaterne er ikke kost-effektive sammenlignet med højkvalitets VKA – behandling³

¹Christensen TD et al. *Circulation* 2012;126:e45

²Labaf A et al. *Thromb J.* 2014;12(1):29

³Janzic A et al. *Pharmacoeconomics.* 2015 33(4):395-408

NOAK vs. VKA, opsummering (2)

- Vil patienter i behandling med Marevan og en høj TTR Få gevinst ved at skifte til NOAK?
 - Sandsynligvis nej.....
 - Hvis man skal anvende Marevan: Selvstyret eller selvtestet AK-behandling
 - Selvstyret AK-behandling kan gennemføres af ca. 50 % af patienterne
 - Selvtestet AK-behandling kan gennemføres af ca. 80 % af patienterne

Økonomiske aspekter ved AFLI

- Dabigatran etexilate (Pradaxa[®]) 150 mg * 2 dgl.:
 - ca. 22 kr. pr dag = **8.030 kr. pr. År**
- Apixaban (Eliquis[®]) 5 mg * 2 dgl.:
 - ca. 25 kr. pr dag = **9.125 kr. pr. år**
- Rivaroxaban (Xarelto[®]) 20 mg * 1 dgl.:
 - ca. 22 kr. pr dag = **8.030 kr. pr. år**
- Edoxaban (Lixiana[®]) 60 mg * 1 dgl.:
 - ca. 21 kr. pr dag = **7.665 kr. pr. år**

- Warfarin (Marevan[®]) 5 mg. * 1 dgl.:
 - ca. 3 kr. pr dag = **1.095 kr. pr. år**

MEN: Patientens egen ekstraudgift er kun **ca. 500 kr. pr. år** ved anvendelse af NOAK

Pris på medicinen

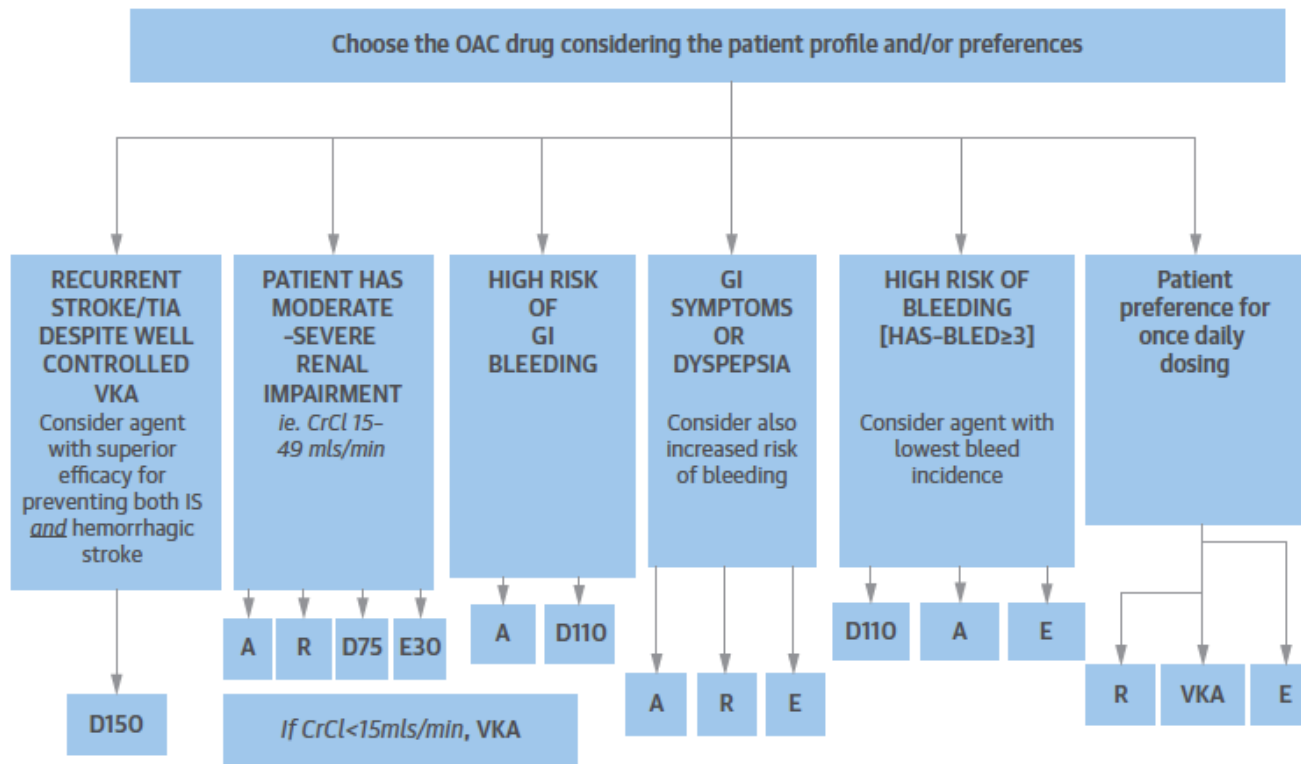
- Warfarin (Marevan[®]) vs. NOAK:
 - Marevan er billigst, men kræver måling af INR og styring af behandlingen
 - NOAK kræver måling af nyre- og levertal

- Dabigatran etexilate (Pradaxa[®]): Patent udløber i 2023 - så falder priserne...

De forskellige typer af NOAK

Valg af NOAK

FIGURE 1 Selecting the Optimal Oral Anticoagulant for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Some Suggestions for Initial Treatment Options



A = apixaban; CrCl = creatinine clearance; D = dabigatran (D75, 75 mg bid does in United States only; D110 = 110 mg bid dose, not in the United States); E = edoxaban; E30 = edoxaban 30 mg; GI = gastrointestinal; IS = ischemic stroke; OAC = oral anticoagulation; R = rivaroxaban; TIA = transient ischemic attack; VKA = vitamin K antagonist.

Forventninger til fremtiden (1)

- Der kommer flere og flere ældre.....
- AK - behandling gives til sygdomme, hvor risikoen stiger med alderen....
- Der behandles flere patienter og mere aggressivt
- Indikationerne for medicinen udvides
 - Kommende indikationer for NOAK:
 - Bestemte typer af trombofili
 - TAVI (kateter baseret anlagte hjerteklapper)
- Der er mange nye typer af medicin på vej - øget konkurrence kan måske presse priserne, men.....

Forventninger til fremtiden (2)

- Man bliver nødt til fra politisk hold at forholde sig og reagere på de øgede udgifter til medicin
 - Hvad og hvem vil vi behandle og hvor.....
 - Lægerne vil altid prioritere deres patienter højest og have adgang til den nyeste (og dyreste) medicin
- Udgifterne til NOAK i Danmark er i 2016 ca. 500 mio. kr.
- Reducerede udgifter til patienter med blodpropper (f.eks. i hjernen), men øgede udgifter til behandling af blødninger?
- Øget anvendelse af IT

Men.....

- Hvis man skal give Marevan, skal kvaliteten være høj:
 - Ikke foregå hos egen læge eller hospital
- Patienten skal involveres i beslutningen om valg af behandlingen (NOAK vs. Marevan)
- Man kan ikke regulere, hvor mange patienter, der skal have hvilken type behandling

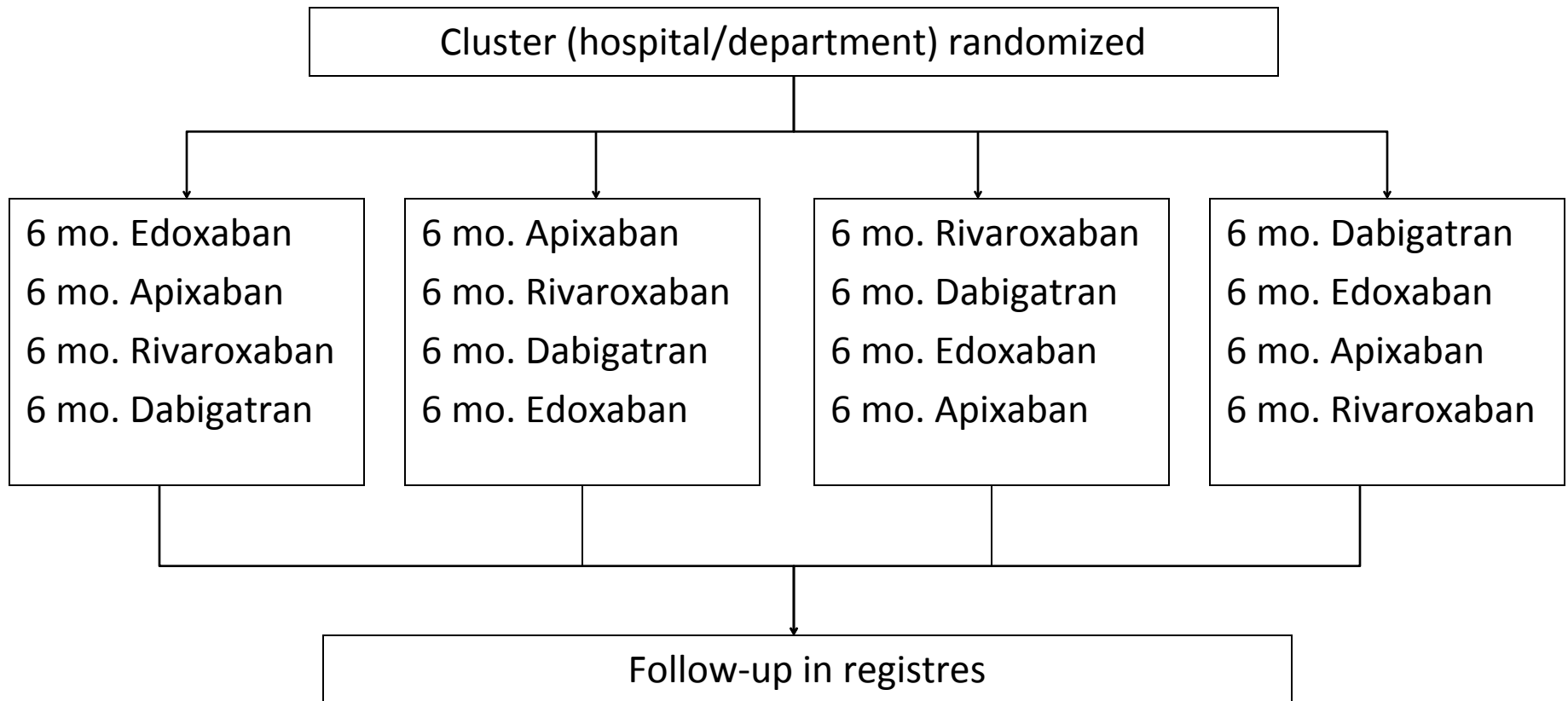
Fremtiden

- Studier på vej
- IT

DANNOAC study

- National Danish cluster randomized quality controlled study of patients der starting on NOAC (randomization +real-life)
- Two substudies:
 - 1) AFIB as indication (DANNOAC-AF)
 - 2) VTE as indication (DANNOAC-VTE)

Design and concept



Design and concept

- Start planned to 2017
- Number of patients:
 - VTE: 2600 patients
 - AFIB: 5223 patients
- Follow-up time: 2 years
- Further information: www.dannoac.dk

Anvendelse af IT

Interaktion med patienten

- Selvtestet og selvstyret AK-behandling med Marevan: En oplagt mulighed
- Generelt en chat funktion ml. patient og behandler
- Kræver investering, både mht. tid og penge

Medicinen

- Alt antitrombotisk medicin øger risikoen for større blødning under et invasivt / operativt indgreb, f.eks.:
 - ASA: 4 – 5 %
 - LMWH: 2 – 4 %
 - Abciximab: ca. 25 %
 - NOAK: 2 – 3 % (?)

On-line applikation

- www.dsth.dk
- Kan også downloades gratis som en egentlig APP fra:
 - App Store
 - Google Play(søg på DSTH bridging)



Udvikling af APP'en

- Gøres af undertegnede
- Testes af frivillige fra DSTH mv.
- Betales af DSTH
- Konstrueres sammen med:
 - www.advancer.dk
 - www.dynamid.dk
















DSTH


NYHED NYHED NYHED
 DSTH HAR VIDEREUDVIKLET
 BRIDGING-APPLIKATIONEN TIL
 NU AT OMHANDLE OG INKLUDERE
 ALT ANTITROMBOTISK MEDICIN

<

>

DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) arbejder for at øge kendskabet til trombose- og hæmostasesygdomme. DSTH er i hastig vækst og har mere end 550 aktive medlemmer fra hele landet. Denne hjemmeside indeholder nyttige oplysninger og ressourcer for medlemmer af DSTH. Ved spørgsmål, rettelser eller opdateringer kan webredaktionen kontaktes: ole.halfdan.larsen@clin.au.dk

 [English version](#)

DSTHFORUM

» Læs bladet her ...



ATE KURSUS

16.-18. september 2015, Hotel Scandic i Vejle

» Læs mere her ...

» Se program ...

» Tilmeld dig her ...

BLIV MEDLEM AF DSTH

Bliv medlem af DSTH og få mange fordele

» Medlemsfordele

» Læs mere ...

NORDCOAG 2015

Deltag i Nordisk Koagulationsmøde i Reykjavik 13.-15. august 2015

» Læs mere her ...

MODTAG NYHEDSMAIL

DSTH's elektroniske nyhedsmail udkommer jævnligt med aktuel info

» Tilmeld dig her ...

LINK SPONSORERET AF PFIZER

NYHED NYHED: Klik dig til den rette dosering:

» Applikationen [vtepro.dk](#)

DSTH FORÅRSMØDE

21. maj 2015, Roskilde

» Se program ...

» Tilmeld dig her ...

ANDRE NYHEDER

» Bridging applikation

» Trombofili retningslinje

» PRAB retningslinje

» World Thrombosis Day

» Gå til nyhedsarkiv

Hvad er tilgængeligt og hvad er på vej?

- Bridging
- Risikovurdering og anbefaling af tromboseprofylakse til gravide
- Risikoen for venøs trombose (VTE)
- Blødning (diagnostik og behandling)

Spørgsmål.....



E-mail: tdc@clin.au.dk