

# **AK-behandling – de mange regimer**

**Steen Husted  
Ledende overlæge, dr. med.  
Medicinsk Afdeling, Hospitalsenheden Vest**

**2014**

# Virchow's Triade og trombedannelse

- **Beskrevet af Rudolf Virchow for 150 år siden**
- **Heraf fremgår, at forandring i blodflow, karskade og aktivering af koagulationen kan føre til trombedannelse**

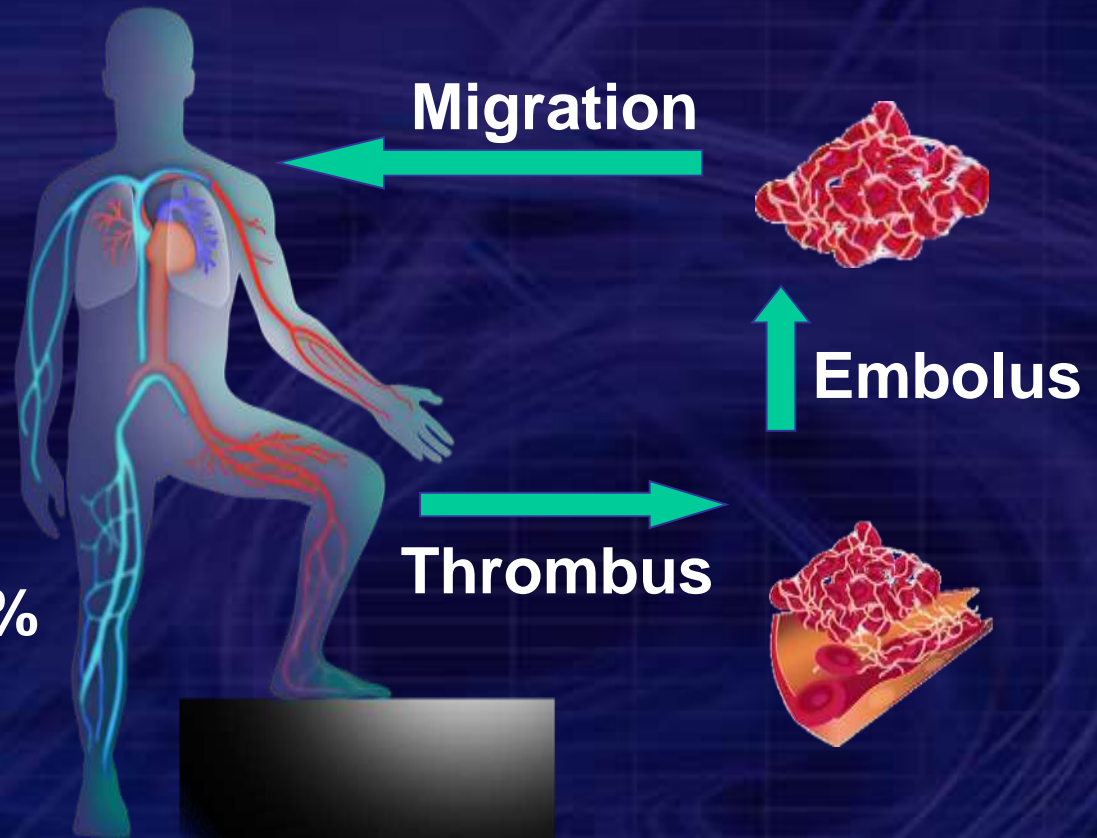


Joist JH. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:151-157.

# VTE: A strong relationship between DVT and PE

About 50% of patients **with proximal DVT** of the leg have asymptomatic PE<sup>1</sup>

DVT (mainly asymptomatic) is found in around 80% of patients **with PE**<sup>2</sup>

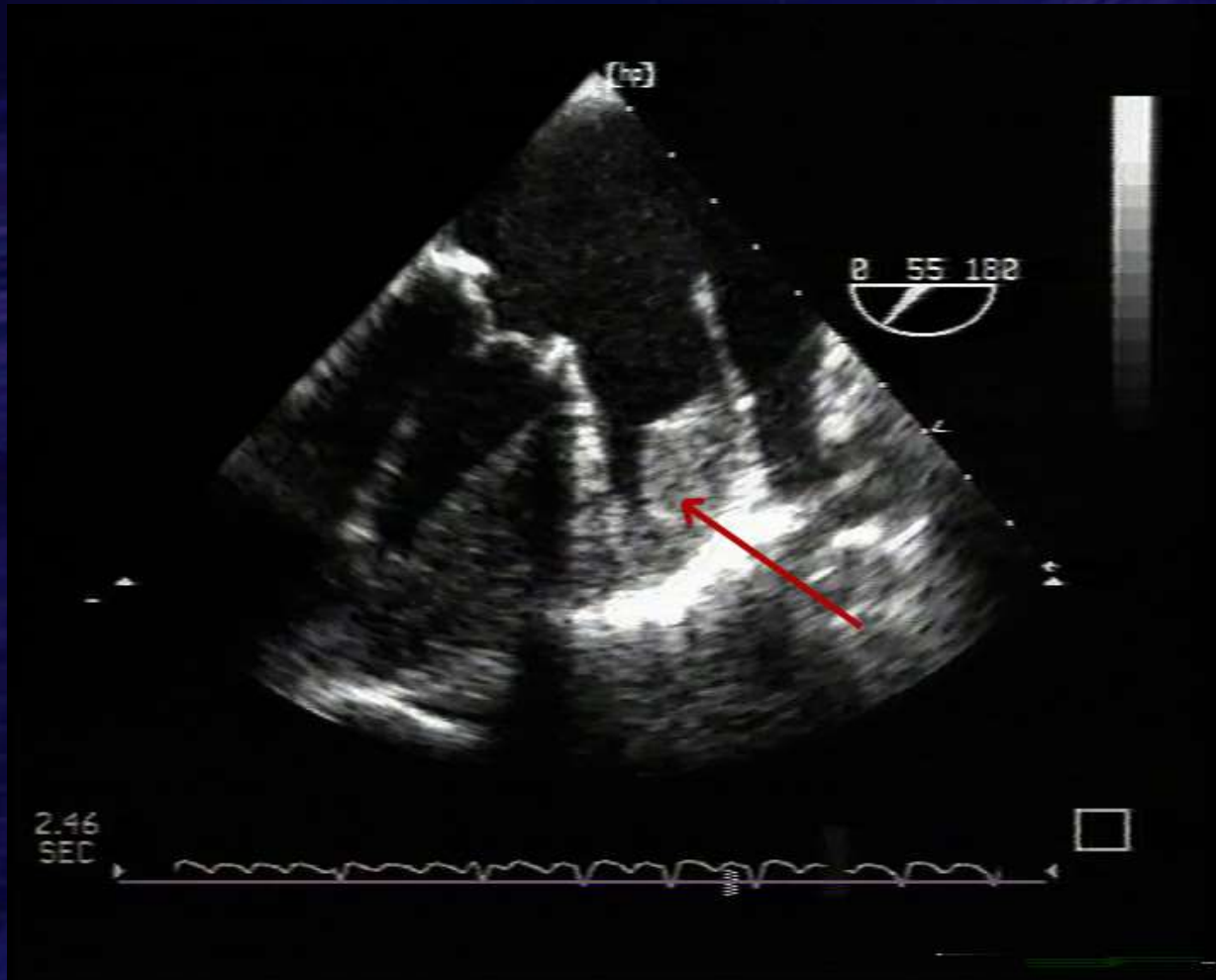


1. Pesavento R, et al. Minerva Cardioangiol 1997;45:369–375

2. Girard P, et al. Chest 1999;116:903–908

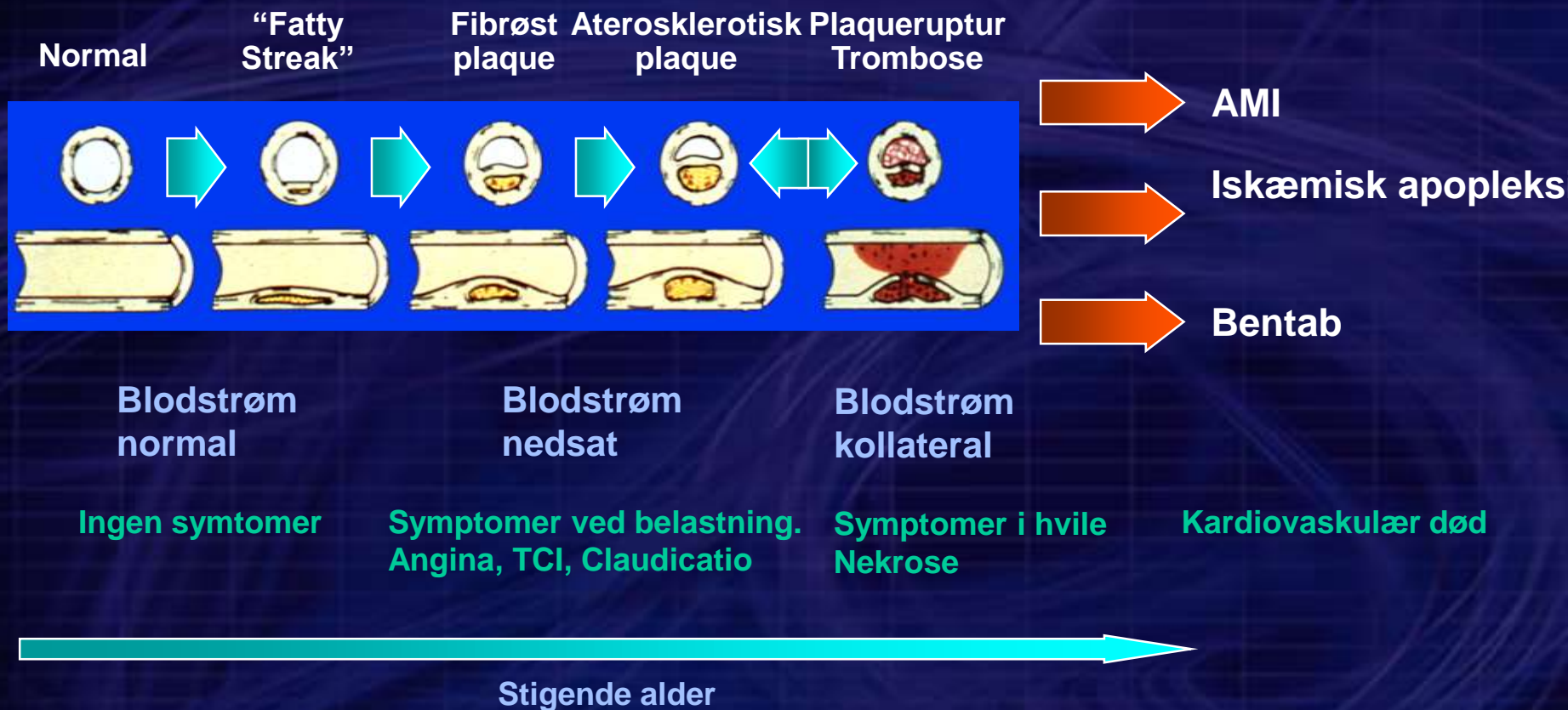


# Kronisk atrieflimren og muraltrombe



# Aterotrombose

En udviklingsproces af aterosklerose



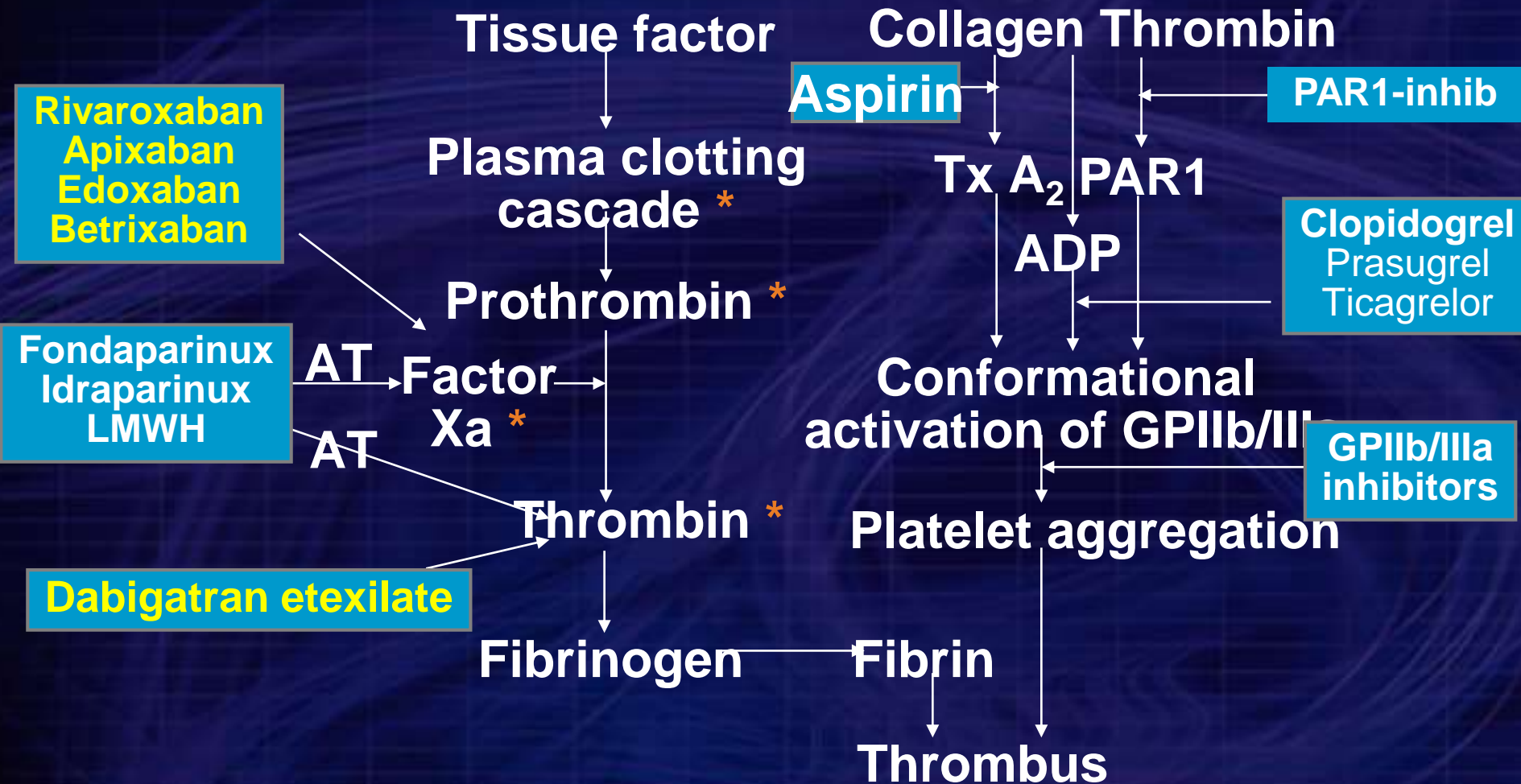
# Nogle antitrombotiske præparater

Angrebepunkt	Mekanisme	Præparat
Trombocyt	COX-1 hæmning ADP-receptor blokering  GPIIb/IIIa receptor blokering	ASA Clopidogrel, prasugrel, ticagrelor Abciximab m.fl.
Vit. K-afhængige koag. proteiner	Hæmning af $\gamma$ -carboxylering	Warfarin Phenprocoumon
Serin proteaser	Potensering af AT	UFH LMWH Pentasaccharider
Trombin	Direkte blokering af aktivt site	Hirudin m.fl. Dabigatran etexilat
Faktor Xa	Direkte blokering af aktivt site	Rivaroxiban Apixaban



# Targets for long-term antithrombotic treatment

Warfarin\*



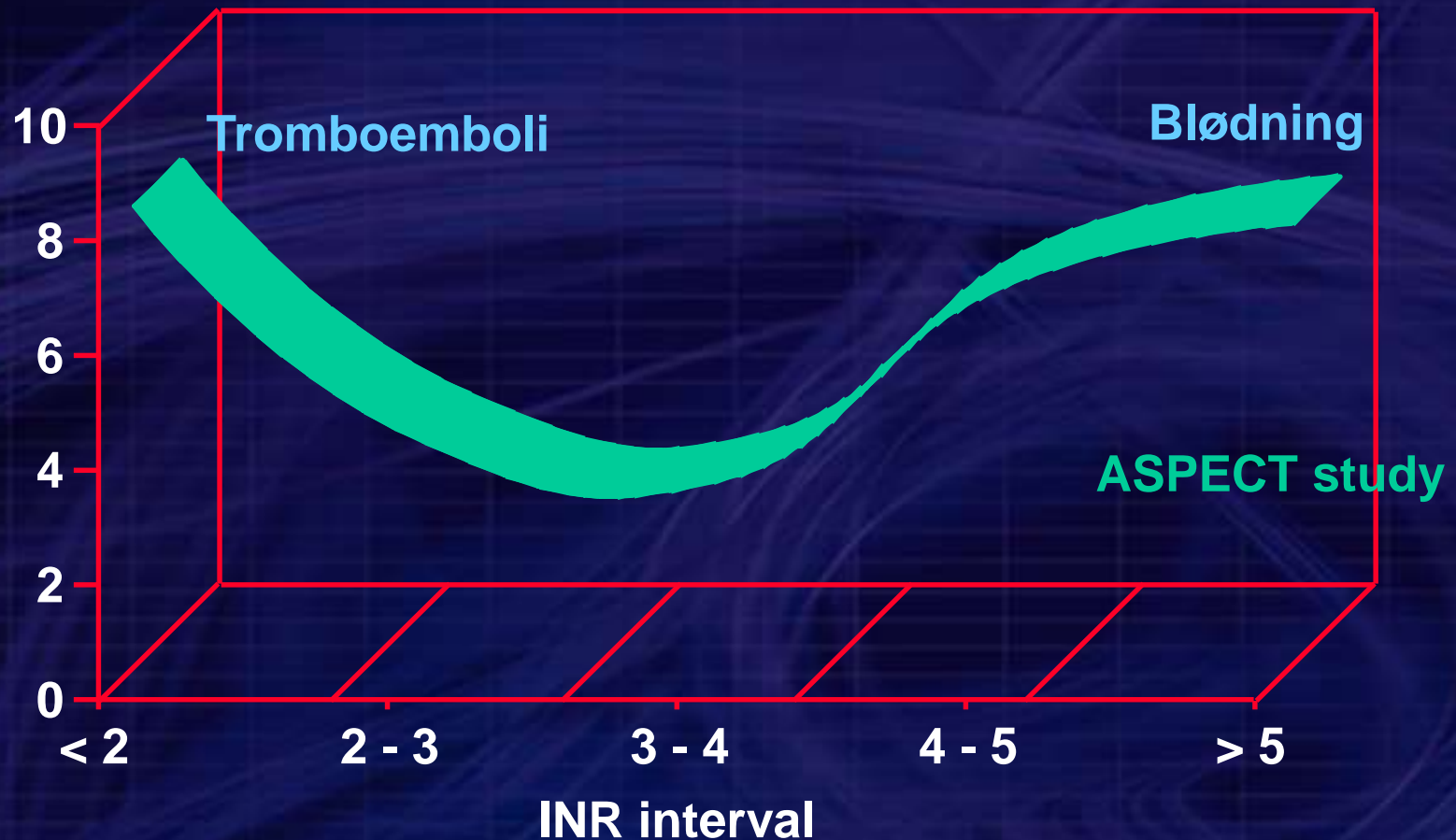
# Perorale vitamin K-antagonister

	<b>Warfarin (Marevan)</b>	<b>Phenprocoumon (Marcoumar)</b>
<b>Absorption</b>	Næsten komplet	Næsten komplet
<b>Proteinbinding</b>	99%	99%
<b>Max. effekt</b>	36-72 timer	8-72 timer
<b>Metabolisering</b>	Lever	Lever
<b>T<sub>1/2</sub> plasma</b>	30-50 timer	144-192 timer
<b>Ophør efter stop</b>	3-5 døgn	7-14 døgn
<b>Ny steady-state</b>	ca. 7 døgn	ca. 28 døgn



# INR: En markør for komplikationer

Incidens pr. 100 behandlingsår



# AK-behandling

## Effektiv, men vanskelig

- Risiko for blødning tiltager med 40% for hvert INR-point over 4 INR.
- Risiko for trombose tiltager ved  $\text{INR} < 1,5$ .
- Snævert terapeutisk interval. Stor variation i vedligeholdelsesdosis.
- Betydelig biologisk variation (0,7 INR ved 2-4 INR under steady-state).
- Problemer med tolkning af INR-svar i forhold til dosisændringer.
- Talrige lægemiddelinteraktioner
- Interaktion med kost

# Kvalitet af VKA-behandling



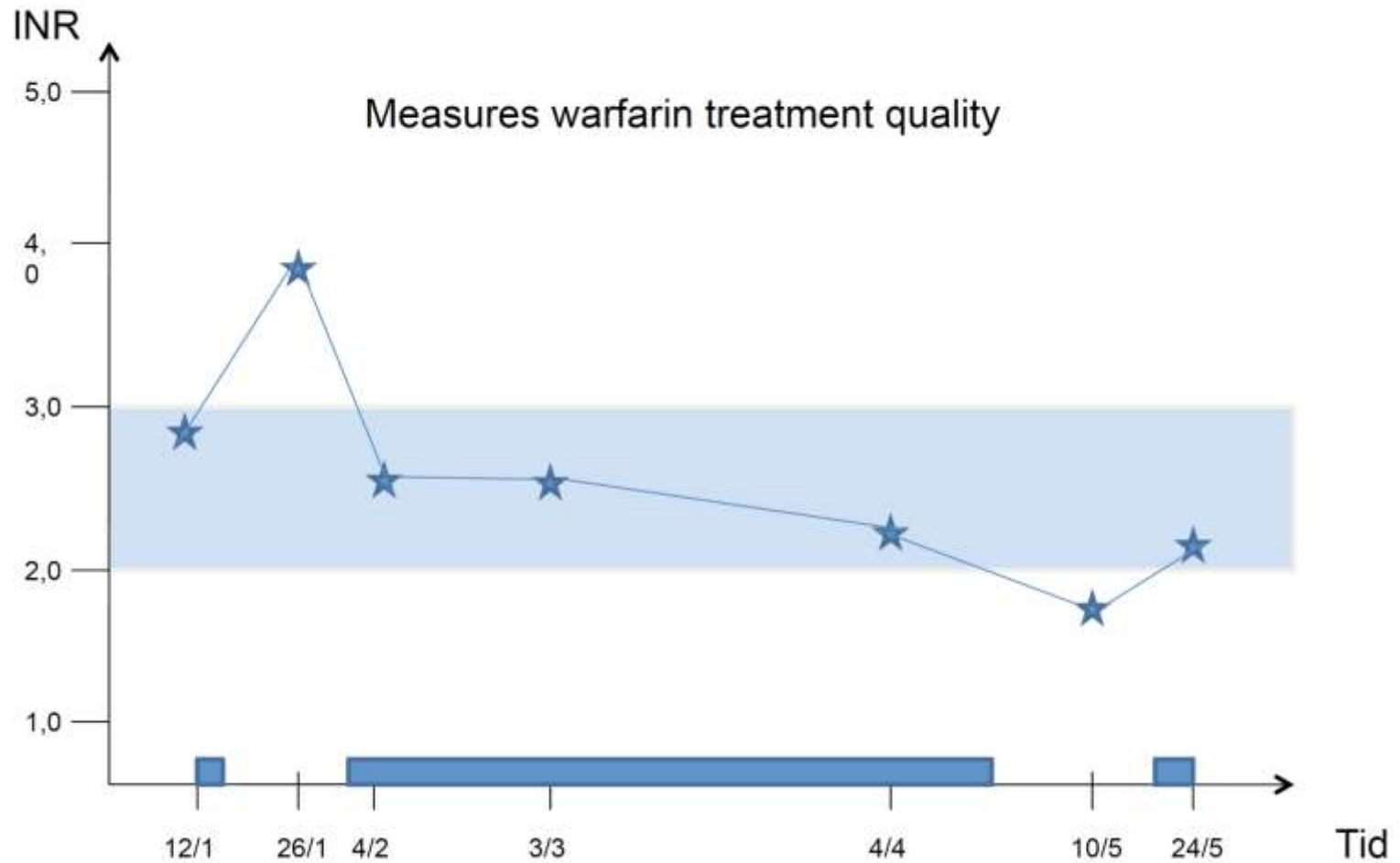


# Kvalitet af VKA behandling

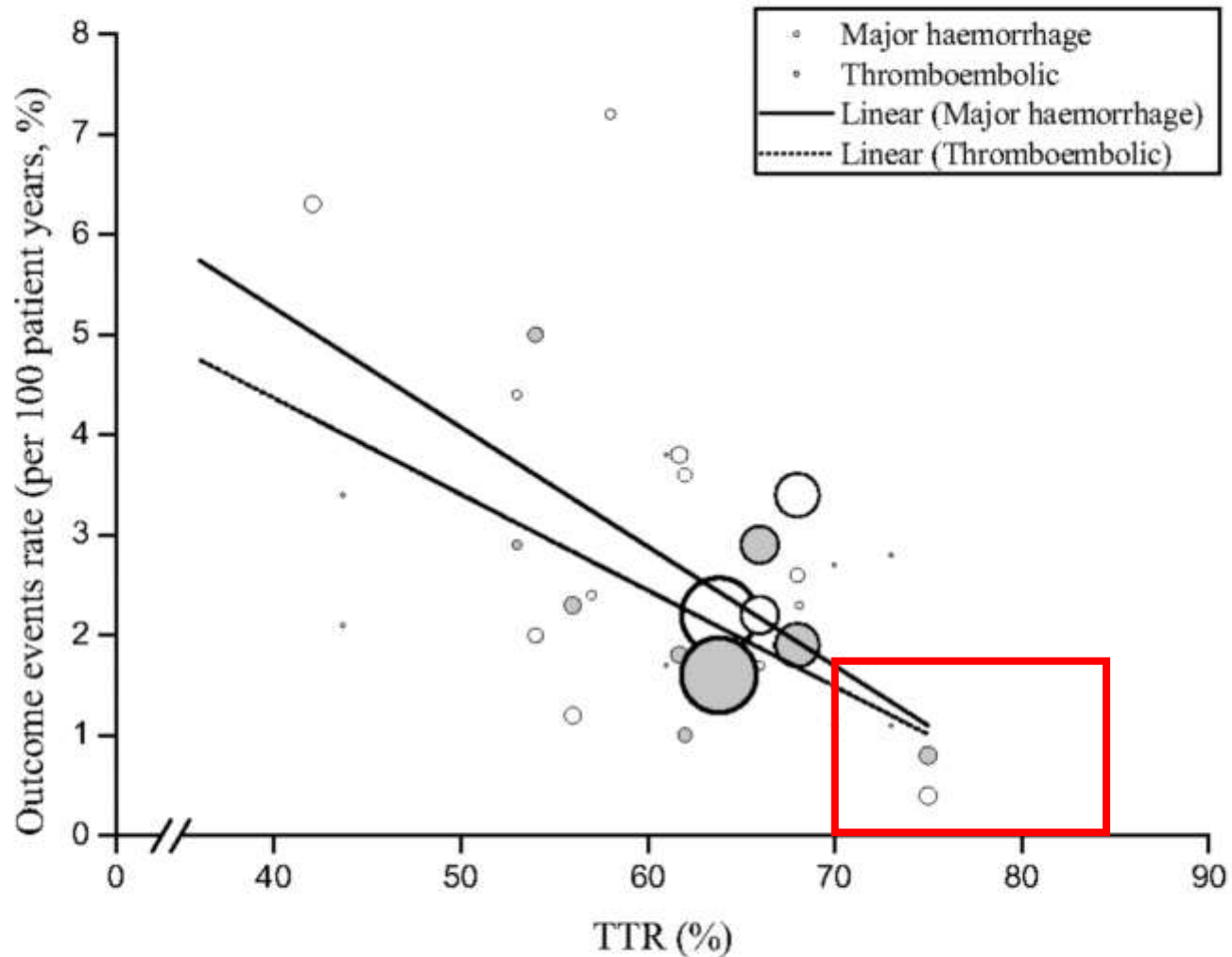
- TTI
  - Tid i terapeutisk interval
- TTR
  - Time in Therapeutic Range



# TTR – time in therapeutic range (%)



# TTR and risk of bleeding or thrombosis



Wan, Y. et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008;1:84-91



# Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review)

Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D,  
Heneghan CJ



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# Hovedresultater

	<b>Pooled Estimate (RR)</b>	<b>Self Management (RR)</b>	<b>Self Testing (RR)</b>
<b>Thromboembolic events</b>	0.5	0.47	0.56 (NS)
<b>All-cause mortality</b>	0.64	0.55	1.12 (NS)

# Indikationer for non-VKA orale antikoagulantia (NOAKs)

- **Ortopædkirurgi venøs tromboseprofylakse**
  - Apixaban, rivaroxaban og dabigatran etexilat
- **Atrieflimren – kardioemboli profylakse**
  - Apixaban 5 mg BID
  - Rivaroxaban 20 mg OD
  - Dabigatran etexilat 110 eller 150 mg BID
- **Venøs tromboemboli – akut behandling og sekundær profylakse**
  - Rivaroxaban 15 mg BID 3 uger fulgt af 20 mg OD
  - Apixaban 10 mg BID 1 uge fulgt af 5 mg BID
  - Apixaban sekundær profylakse 2.5 mg BID
  - Dabigatran etexilate 150 mg BID (+initial bridging med LMWH)
- **Akutte koronare syndromer – sekundær profylakse**
  - Rivaroxaban 2.5 mg BID



# Venous thromboembolism

## Clinical presentation

**DVT**



**PE**



**PFS**



# Phase III VTE treatment study designs

Trial name	Design	Initial treatment with LMWH/fondaparinux	Treatment duration (months)	Long-term treatment regimen	Active comparator	Principal safety endpoint
<b>EINSTEIN DVT</b> (rivaroxaban)	OL	No	3, 6 or 12	Once daily	LMWH/VKA	Major plus CRNM bleeding
<b>EINSTEIN PE</b>	OL	No	3, 6 or 12	Once daily	LMWH/VKA	Major plus CRNM bleeding
<b>EINSTEIN EXT</b>	DB	No	6 or 12	Once daily	Placebo	Major bleeding
<b>RE-COVER</b> (dabigatran)	DB	Yes*	6	Twice daily	Warfarin	Bleeding events
<b>RE-COVER II</b>	DB	Yes	6	Twice daily	Warfarin	Bleeding events
<b>RE-MEDY</b>	DB	No	18	Twice daily	Warfarin	Bleeding events
<b>RE-SONATE</b>	DB	No	6	Twice daily	Placebo	Major bleeding
<b>AMPLIFY</b> (apixaban)	DB	No	6	Twice daily	LMWH/Warfarin	Bleeding
<b>AMPLIFY-EXT</b>	DB	No	12	Twice daily	Placebo	Bleeding
<b>HOKUSAI</b> (edoxaban)	DB	Yes	12	Once daily <sup>†</sup>	Heparin/Warfarin	Major or CRNM bleeding

\*Median=9 days; †Two 30 mg tablets. CRNM, clinically relevant non-major bleeding

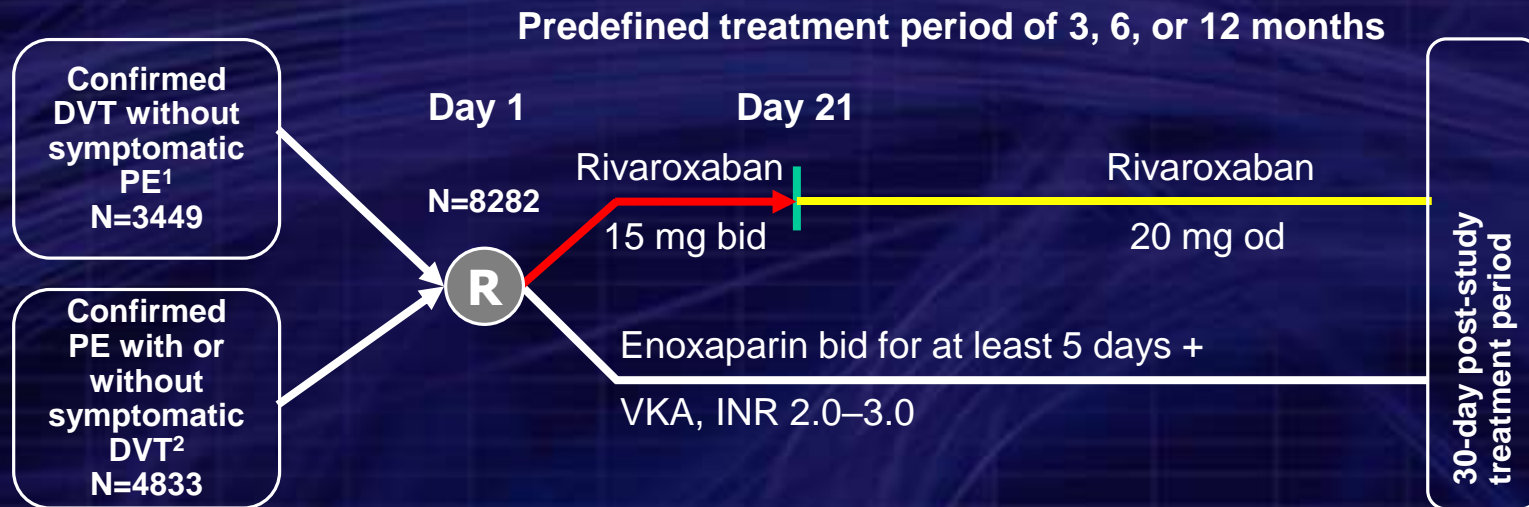
## Major bleeding in randomised trials of NOAC- versus VKA for VTE

Randomised trials	Major bleeding		
	NOAC	VKA	p
<b><i>Dabigatran</i></b>			
RE-COVER	1.6%	1.9%	n.s.
RE-COVER-II	1.2%	1.7%	n.s.
RE-MEDY	0.9%	1.8%	n.s.
<b><i>Rivaroxaban</i></b>			
EINSTEIN DVT	0.8%	1.2%	n.s.
EINSTEIN PE	1.1%	2.2%	p=0.0032
<b><i>Apixaban</i></b>			
AMPLIFY	0.6%	1.8%	p <0.001



# EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies

**Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority studies of identical design with *a priori* specified combined analyses**

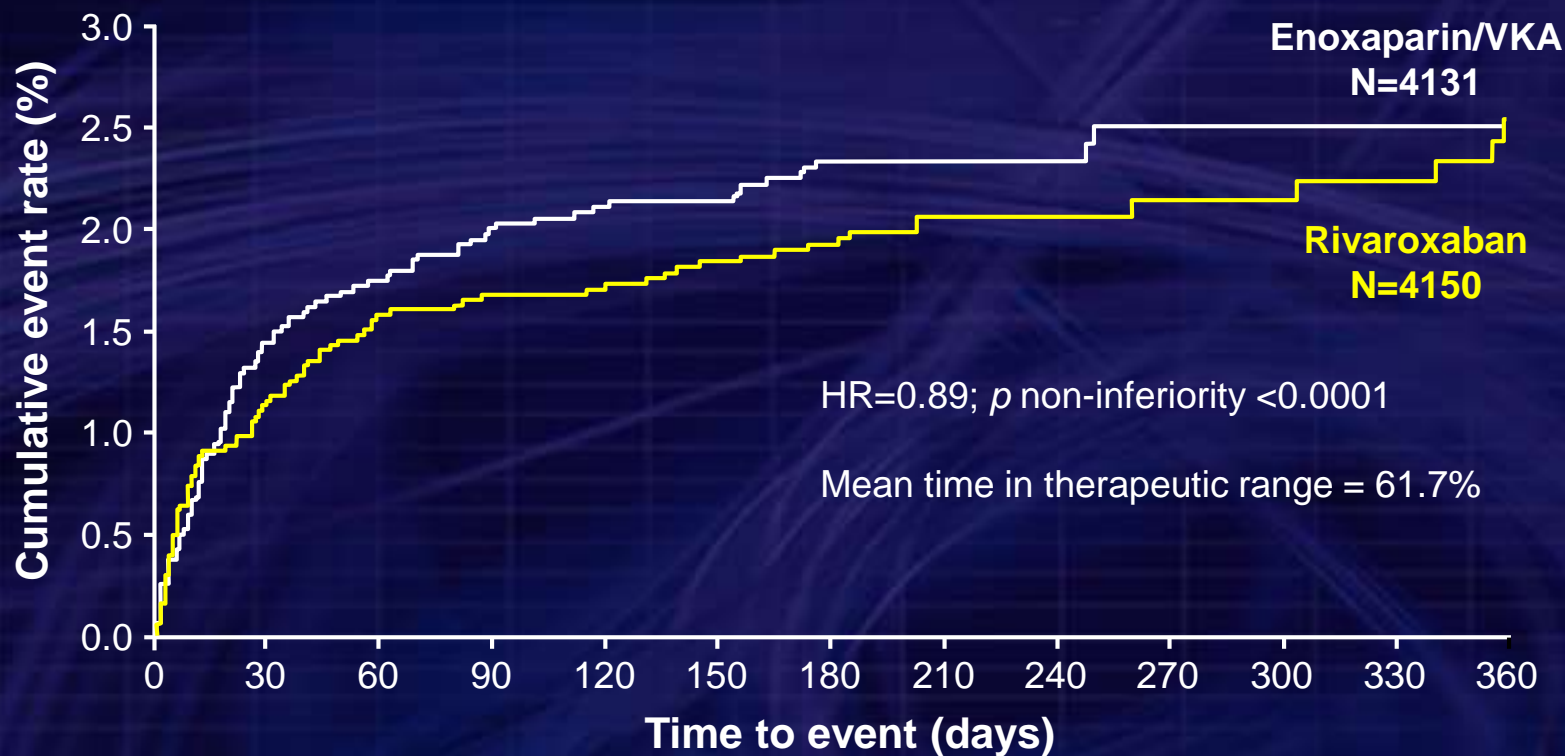


- ◆ **Primary efficacy outcome:** first recurrent VTE
- ◆ **Principal safety outcome:** first major or non-major clinically relevant bleeding

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010  
2. The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012



# EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE pooled analysis: primary efficacy outcome



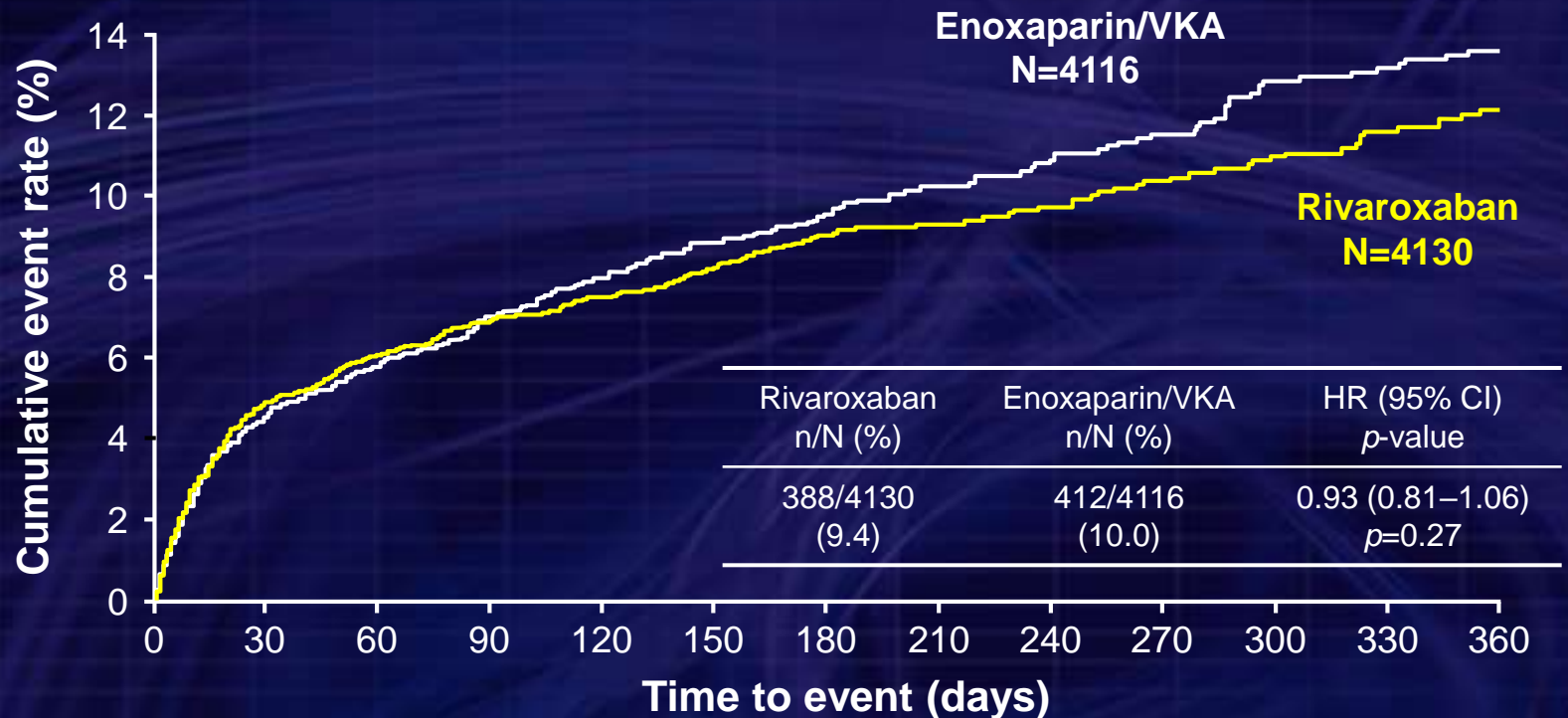
## Number of patients at risk

Rivaroxaban	4150	4018	3969	3924	3604	3579	3283	1237	1163	1148	1102	1034	938
Enoxaparin/VKA	4131	3932	3876	3826	3523	3504	3236	1215	1149	1109	1071	1019	939

ITT population

# EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE pooled analysis: principal safety outcome

## First major or clinically relevant non-major bleeding



### Number of patients at risk

Rivaroxaban	4130	3768	3671	3406	3270	3210	1928	1051	1009	936	878	853	453
Enoxaparin/VKA	4116	3738	3618	3330	3186	3125	1711	1025	981	907	857	823	369

Safety population

Buller HR, for the EINSTEIN Investigators. *ASH*, December 2012

# DVT (minus cancer) – initial behandling

## **1. linie:** Alle patienter én af nedenstående behandlinger

### **VKA + vægtbaseret LMH**

Intravenøs UFH styret med APTT måling kan anvendes i stedet for LMH hos indlagte patienter i tilfælde af nyreinsufficiens, svær adipositas, høj blødningsrisiko

Katetervejledt lokal administreret trombolyse plus intravenøs UFH hos særlige patienter efter rådgivning fra trombosecenter

### **2. linie: NOAK**

### **NOAK**

Lægemedielvalg træffes af læge og patient i fællesskab efter samlet individuel vurdering, på baggrund af effekt og bivirkninger, medikamentspecifikke interaktionspotentialer, patientønske og – compliance

### **2. linie: VKA + vægtbaseret LMH**

# DVT (cancer) – initial behandling

Alle patienter én af nedenstående behandlinger

## **1. linie: vægtbaseret dalteparin eller tinzaparin**

Intravenøs UFH styret med APTT måling kan anvendes i stedet for LMH hos indlagte patienter i tilfælde af nyreinsufficiens, svær adipositas, høj blødningsrisiko

Katetervejledt lokal administreret trombolyse plus intravenøs UFH hos særlige patienter efter rådgivning fra trombosecenter

## **2. linie: NOAK**

Ved kontraindikation for heparinbehandling



# LE (minus cancer) – initial behandling

Alle patienter én af nedenstående behandlinger

## **1. linie: VKA + vægtbaseret LMH eller NOAK**

Til lavrisiko patienter uden kredsløbspåvirkning og patienter uden betydende påvirkning af højre ventrikel

UFH i stedet for LMH hos indlagte patienter i tilfælde af nyreinsufficiens, svær adipositas, høj blødningsrisiko

## **2. linie: NOAK/vægtbaseret LMH+VKA**

## **1. linie: Trombolyse + UFH + VKA**

Til højrisko patienter vurderet ud fra kredsløbspåvirkning og påvirkning af højre ventrikel

## **2. line: Højrisko patienter med kontraindikation for trombolyse konfereres med thoraxkirurger m.h.p. embolektomi**

# LE (cancer) – initial behandling

Alle patienter én af nedenstående behandlinger

## **1. linie: Vægtbaseret dalteparin**

Til lavrisiko patienter uden kredsløbspåvirkning og patienter uden betydende påvirkning af højre ventrikel

**2. linie:** Fondaparinux eller NOAK overvejes ved heparin kontraindikation

## **1. linie. Trombolyse + UFH/dalteparin**

Til højrisko patienter vurderet ud fra kredsløbspåvirkning og påvirkning af højre ventrikel

**2. linie:** Højrisko patienter med kontraindikation for trombolyse konfereres med thoraxkirurger m.h.p. embolektomi

# DVT/LE (minus cancer) – sekundær profylakse

**1. linie:** Alle patienter én af nedenstående behandlinger med varighed afhængig af recidivrisiko

## VKA

VKA forudsætter, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på  $\geq 70\%$

**2.linie:** NOAK

## NOAK

Lægemiddelvalg træffes af læge og patient i fællesskab efter samlet individuel vurdering, på baggrund af effekt og bivirkninger, medikamentspecifikke interaktionspotentialer, patientønske og – compliance samt behandlingsvarighed

**2.linie:** VKA

# DVT/LE (cancer) – sekundær profylakse

## 1. linie: Dalteparin eller tinzaparin

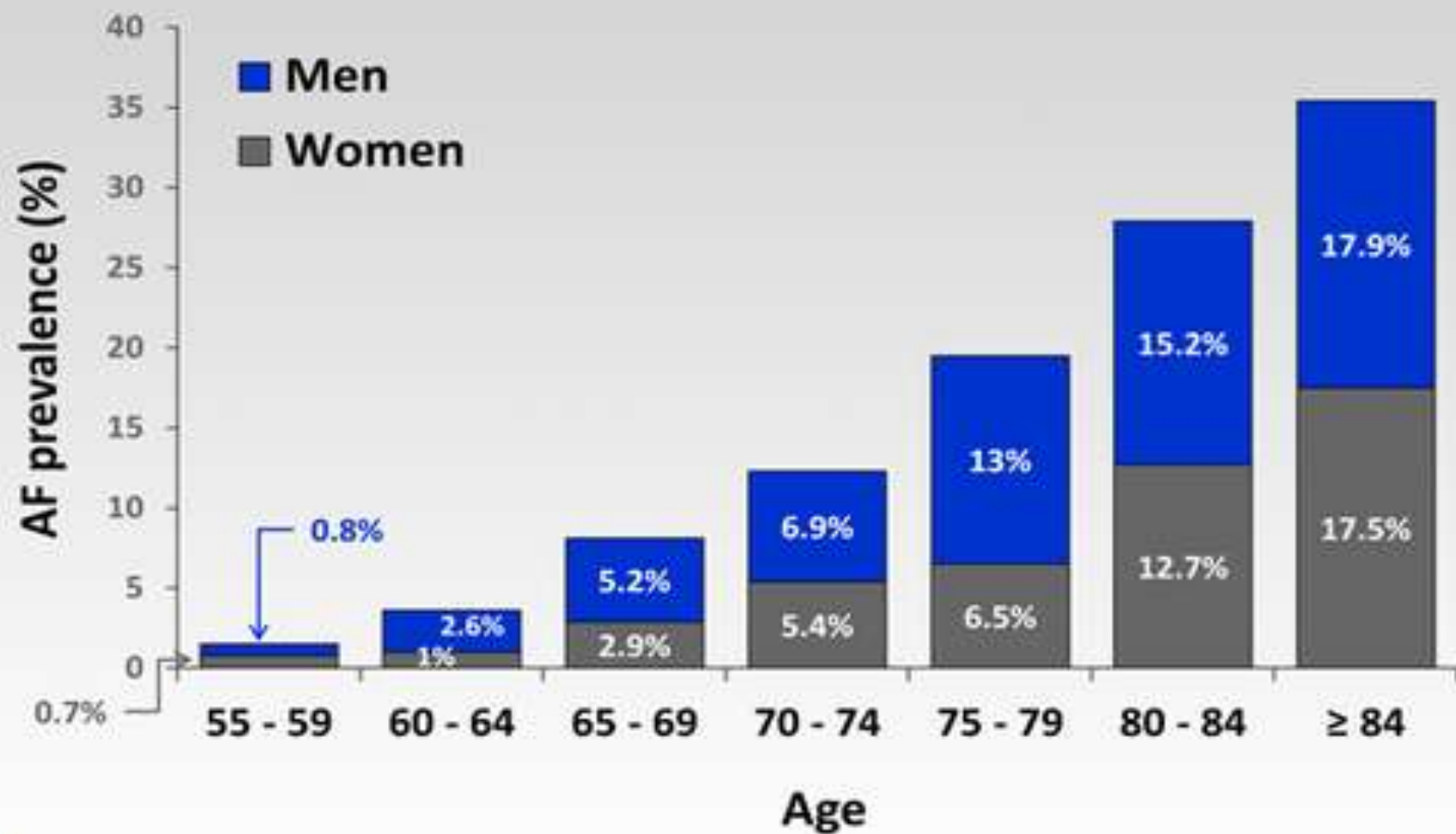
DVT: dalteparin eller  
tinzaparin

LE: dalteparin eller tinzaparin

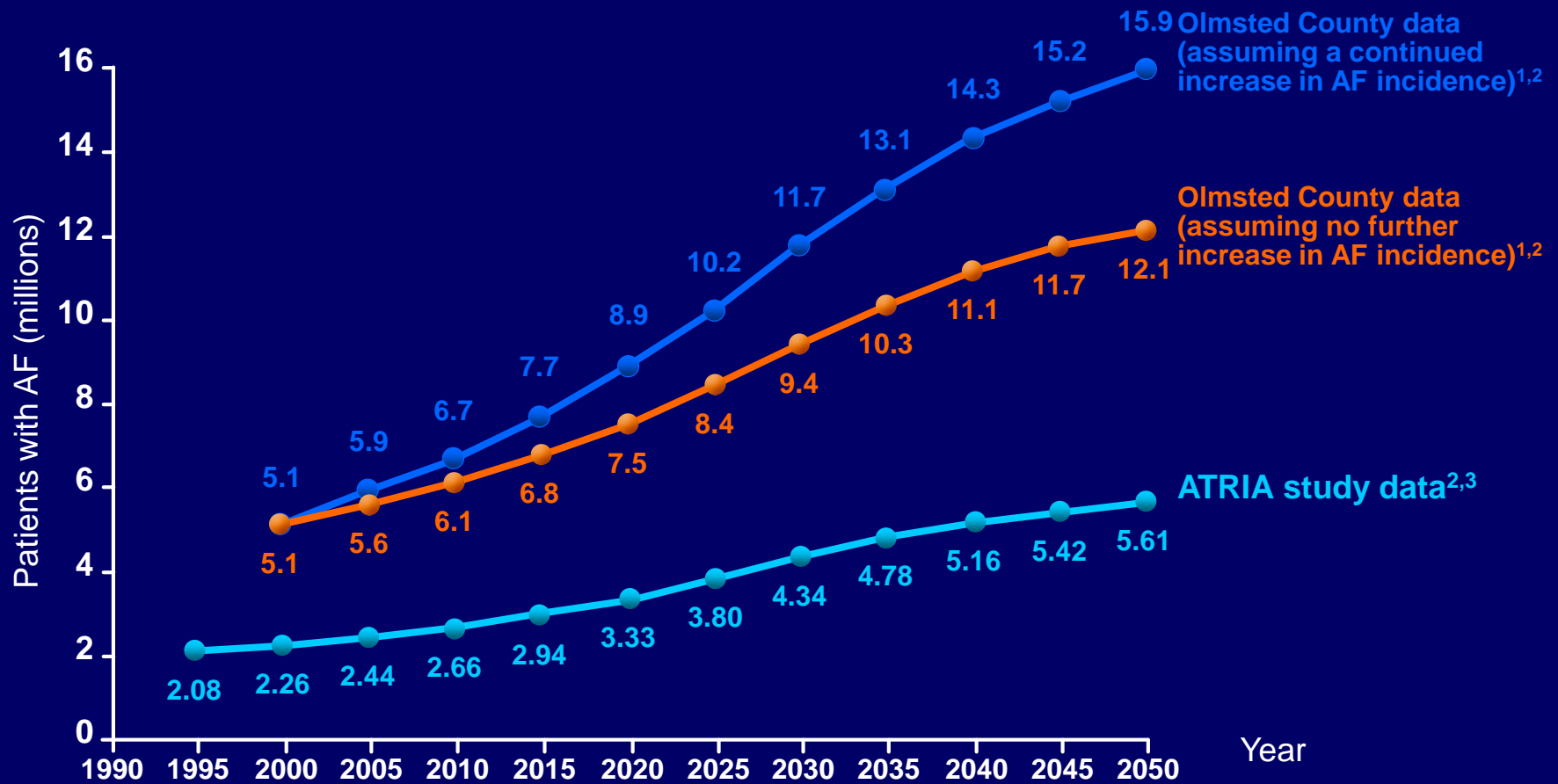
**2.linie:** VKA forudsat, at INR  
ligger mellem 2 og 3 med et  
gennemsnitligt TTI på  $\geq$   
70%. Alternativt anvendes  
NOAK.



# Atrial Fibrillation in the Elderly

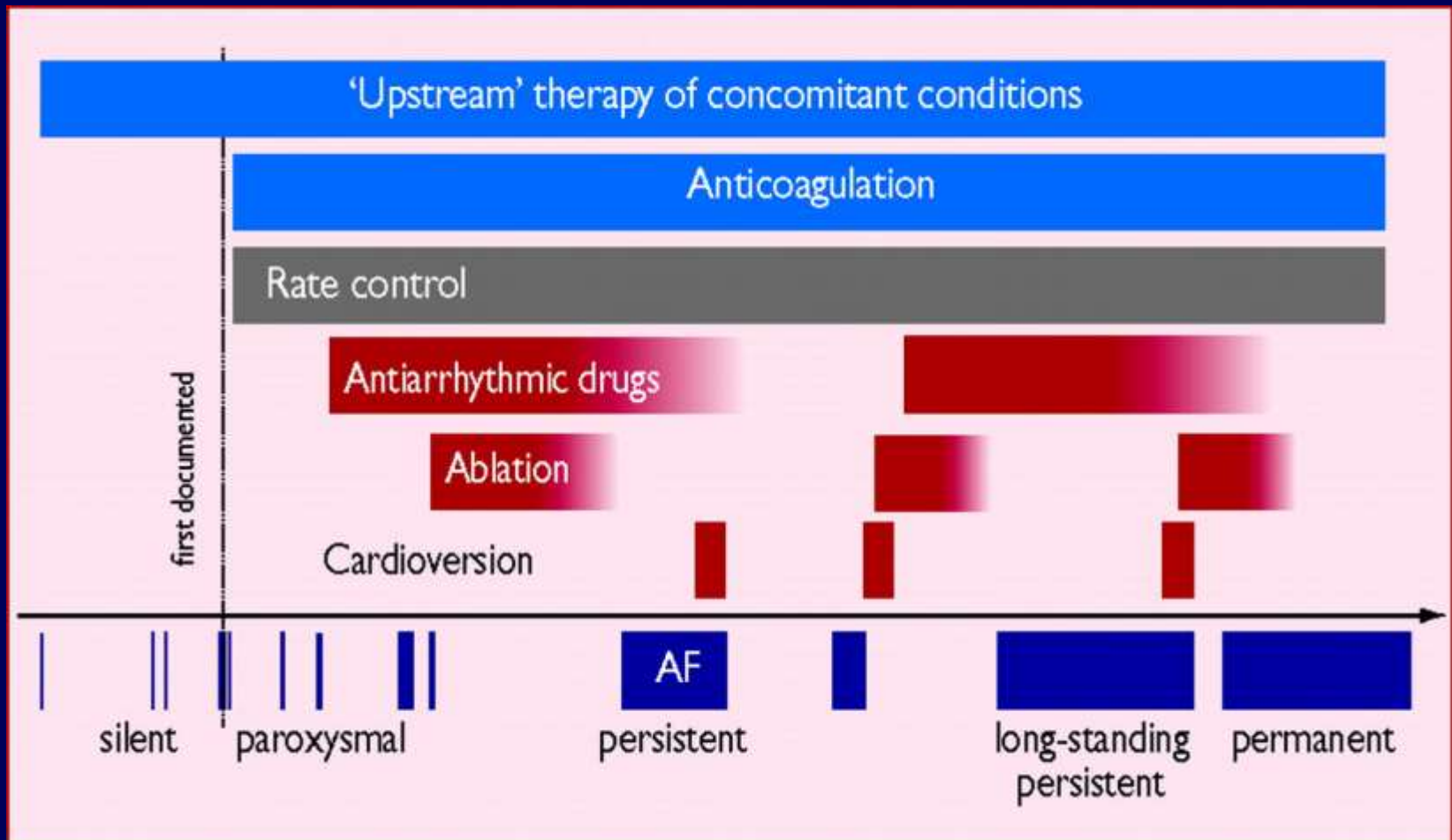


# Prævalens af atrieflimren forventes mindst fordoblet indtil 2050



1. Miyasaka Y, et al. *Circulation* 2006;114:119-25
2. Savelieva I, *Camm AJ. Clin Cardiol* 2008;31:55-62
3. Go AS, et al. *JAMA* 2001;285:2370-5

# 'Natural' time course of AF.



# Atrieflimren - risikoscore

**Table 10** Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic <sup>a</sup>	Points awarded
<b>H</b>	Hypertension	1
<b>A</b>	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
<b>S</b>	Stroke	1
<b>B</b>	Bleeding	1
<b>L</b>	Labile INRs	1
<b>E</b>	Elderly (e.g. age >65 years)	1
<b>D</b>	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Number of risk factors	Risk of bleeding
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5
6–9	?

**Table 8** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and stroke rate

Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease <sup>a</sup>	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>	
<b>(c) Adjusted stroke rate according to CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b>		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Patients (n = 7329)	Adjusted stroke rate (%/year) <sup>b</sup>
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%



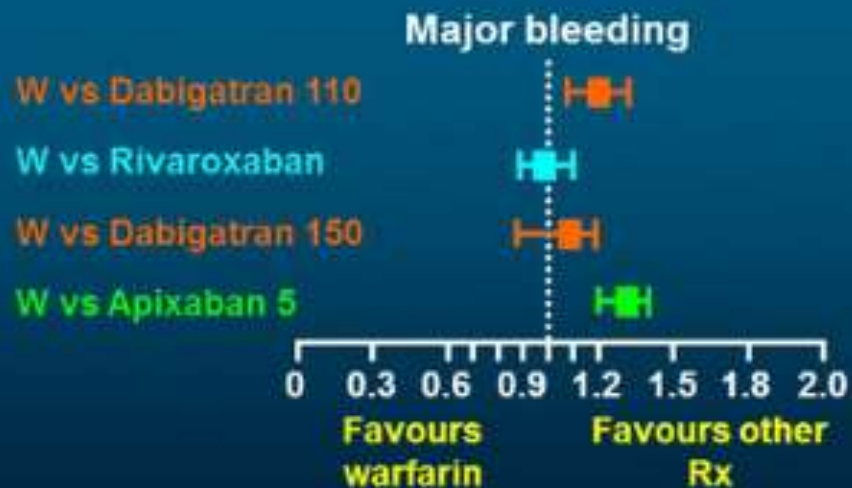
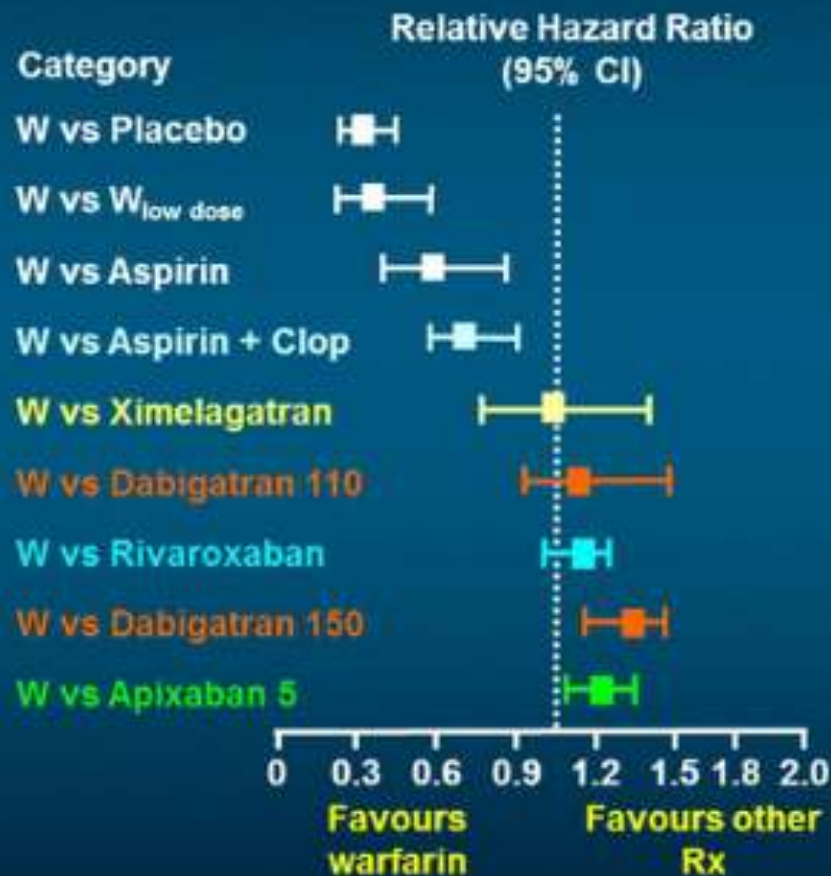
## Trials with new agents vs warfarin (INR 2.0-3.0) in AF

	<b>RELY</b>	<b>ROCKET</b>	<b>ARISTOTLE</b>	<b>ENGAGE-AF</b>
<b>Sample size</b>	18,113	14,266	18,201	20,500
<b>New treatment</b>	<b>Dabigatran</b> 110mg BID & 150mg BID	<b>Rivaroxaban</b> 20mg QD	<b>Apixaban</b> 5mg BID	<b>Edoxaban</b> 30mg QD & 60mg QD
<b>Design</b>	Non-inferiority <b>PROBE</b>	Non-inferiority Double-blind	Non-inferiority Double-blind	Non-inferiority Double-blind
<b>CHADS2</b>	≥ 1	≥ 2	≥ 1	≥ 2
<b>Primary outcome</b>	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism	Stroke or systemic embolism
<b>Safety outcome</b>	Primary: Major Bleeding	Primary: Major Bleeding	Primary: Major Bleeding	Primary: Major Bleeding

Connolly S et al NEJM 2009; Patel M et al NEJM 2011; Granger C et al NEJM 2011; ENGAGE- AF Study Investigators. AHJ 2010

# Stroke Prevention: Anticoagulant Effect

Meta-analysis of stroke or systemic embolism



The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** of **MEDICINE**

ESTABLISHED 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 12

**Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation**

Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Ezekowitz, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Anil Prabhakar, M.D., Janice Pogach, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Tibson Therasiac, B.A., Jeanne Varooni, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harold Danus, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyce, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators\*

TTI = 64 %

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation**

Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators\*

TTI = 62 %

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

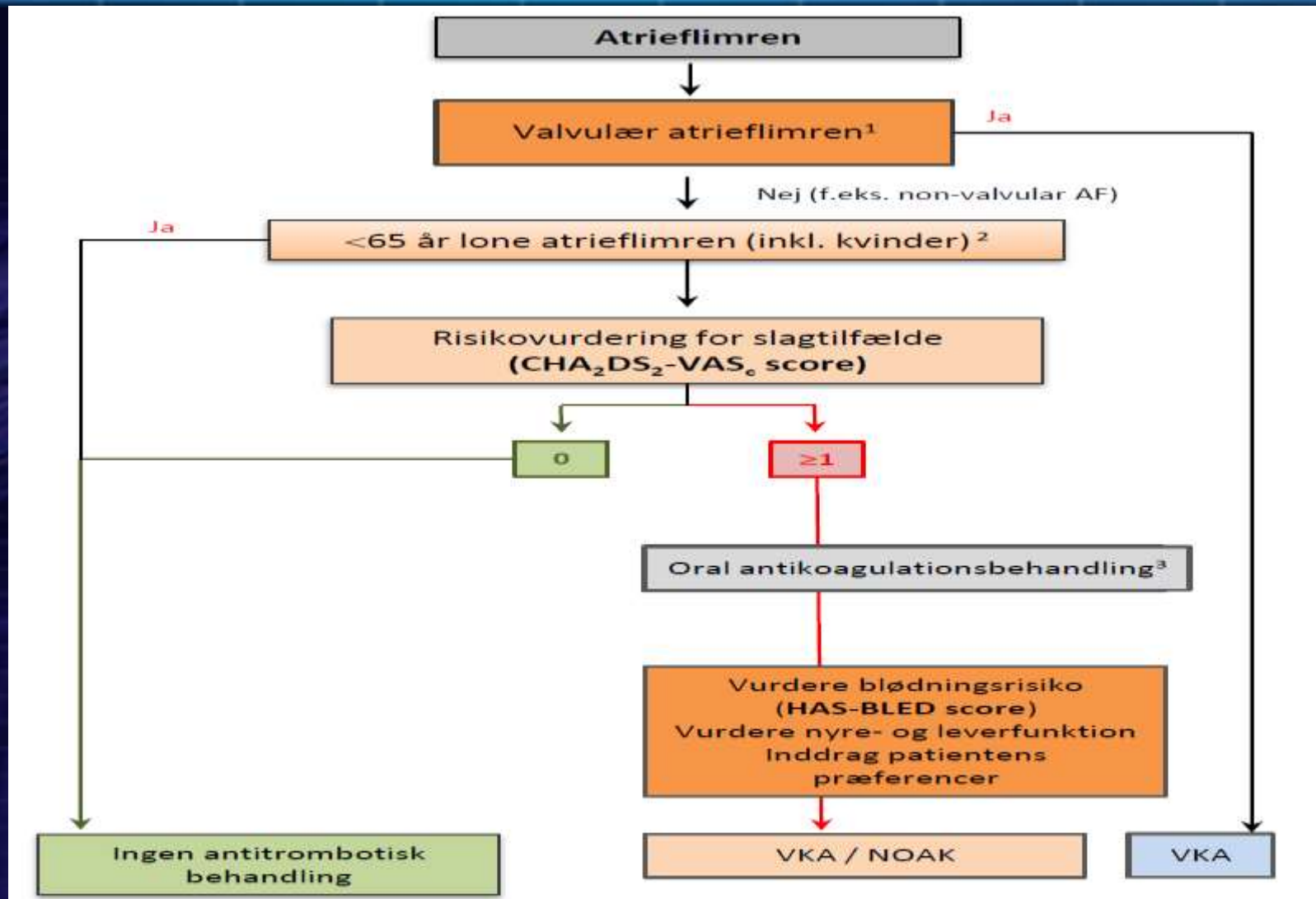
**Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation**

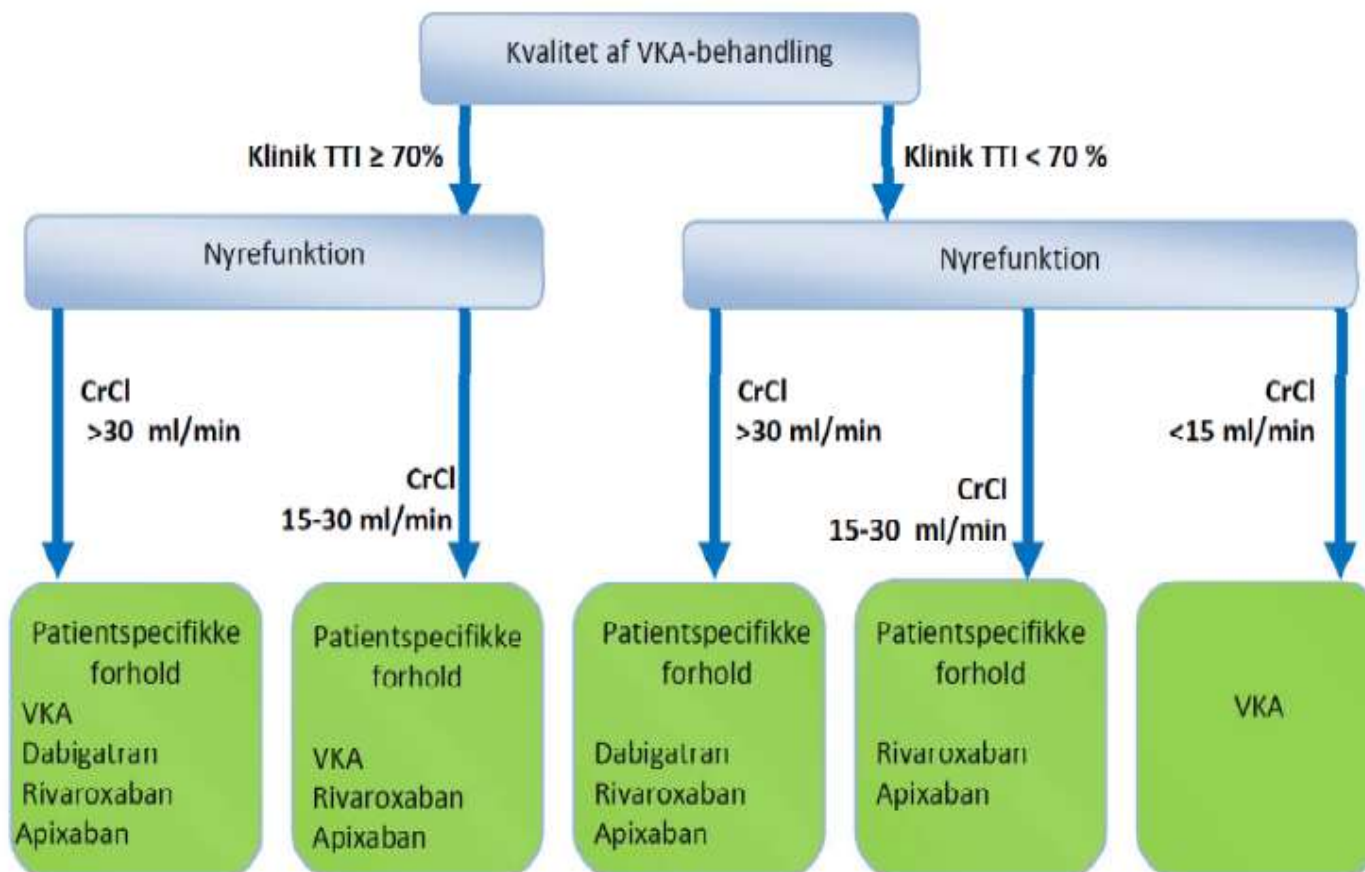
Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., MPH, Michael Hanna, M.D., Hussain R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Babit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Janaky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Piem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators\*

TTI = 55 %



# Dansk vejledning (RADS/DCS)





**Vedrørende dosering henvises til nedenstående doseringsskema.**

Dosering afhænger af

- alder
- nyrefunktion
- vægt
- tidligere blødningstendens (HAS-BLED score)

Vedrørende patientspecifikke forhold (alder, blødningstendens etc.) henvises til særskilte afsnit i Baggrundsnotatet, specielt doseringsskemaet herunder.

Ved anvendelse af flowchart bør der tages hensyn til interaktionsmæssige forhold.



# Valg af oral antikoagulansbehandling ved atrieflimren (RADS)

Beslutning om initiering af behandling bør ske efter en samlet individuel vurdering af patienten og på baggrund af

Effekt

Bivirkninger

Hensyn til medikament-specifikke interaktionspotentialer

Patientønske

Generel compliance

Valg af behandling træffes på denne baggrund af **læge og patient i fællesskab** med udgangspunkt i en trombose risikovurdering og vurdering af blødningsrisikoen.

Ved valg af vitamin K-antagonist behandling (VKA) skal INR forventeligt ligge mellem 2 og 3 med TTI i  $\geq 70\%$ .

# Valg af oral antikoagulansbehandling

## ved atrieflimren (RADS)

### Vurderingsrækkefølge

Først vurderes om warfarin ud fra en samlet individuel vurdering samt den behandlingsmæssige kvalitet målt i TTI > 70 % er det rigtige lægemiddelvalg.

Hvis ikke warfarin vurderes som et godt lægemiddelvalg, vurderes om det rigtige lægemiddelvalg er rivaroxaban, dabigatran eller apixaban

### *Første vurderings-mulighed:*

**Warfarin**, doseres individuelt.

- Forudsætter at INR er mellem 2 og 3 med et TTI på  $\geq 70\%$ .

### *Anden vurderings-mulighed:* Uprioriteret

**Xarelto, rivaroxaban**    20 mg x 1    (15 mg x 1)

**Pradaxa, dabigatran**    150 mg x 2    (110 mg x 2)

**Eliquis, apixaban**    5 mg x 2    (2,5 mg x 2 )

# Valg af oral antikoagulansbehandling

## Efterlevelse

- Det forventes at langt størstedelen af patienter med non-valvulær atrieflimren vil modtage antikoagulansbehandling i henhold til denne lægemiddelrekommandation.

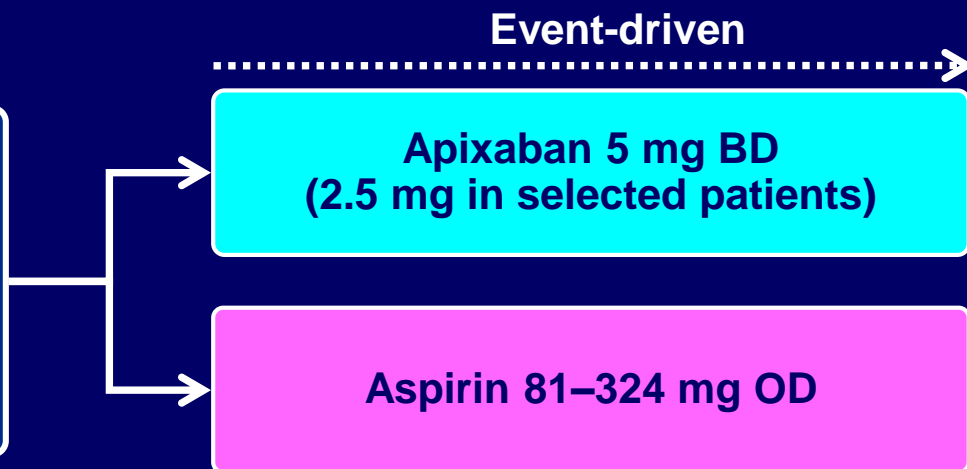
**I Region Midt er besluttet, at der ydes fuld refusion af lægemiddeludgifter til afdelinger, der følger RADS anbefalinger vedrørende dyr sygehusmedicin**

# AVERROES: Apixaban in patients with atrial fibrillation who have failed or are unsuitable for VKA treatment

N=5,599

## Patient Population

- Patients with AF and one or more risk factors for stroke
- Not receiving VKA therapy (demonstrated or expected to be unsuitable for VKA)



## Primary Outcomes

- Confirmed ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, or systemic embolism

## Secondary Outcomes

- Confirmed ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, systemic embolism, myocardial infarction, or vascular death

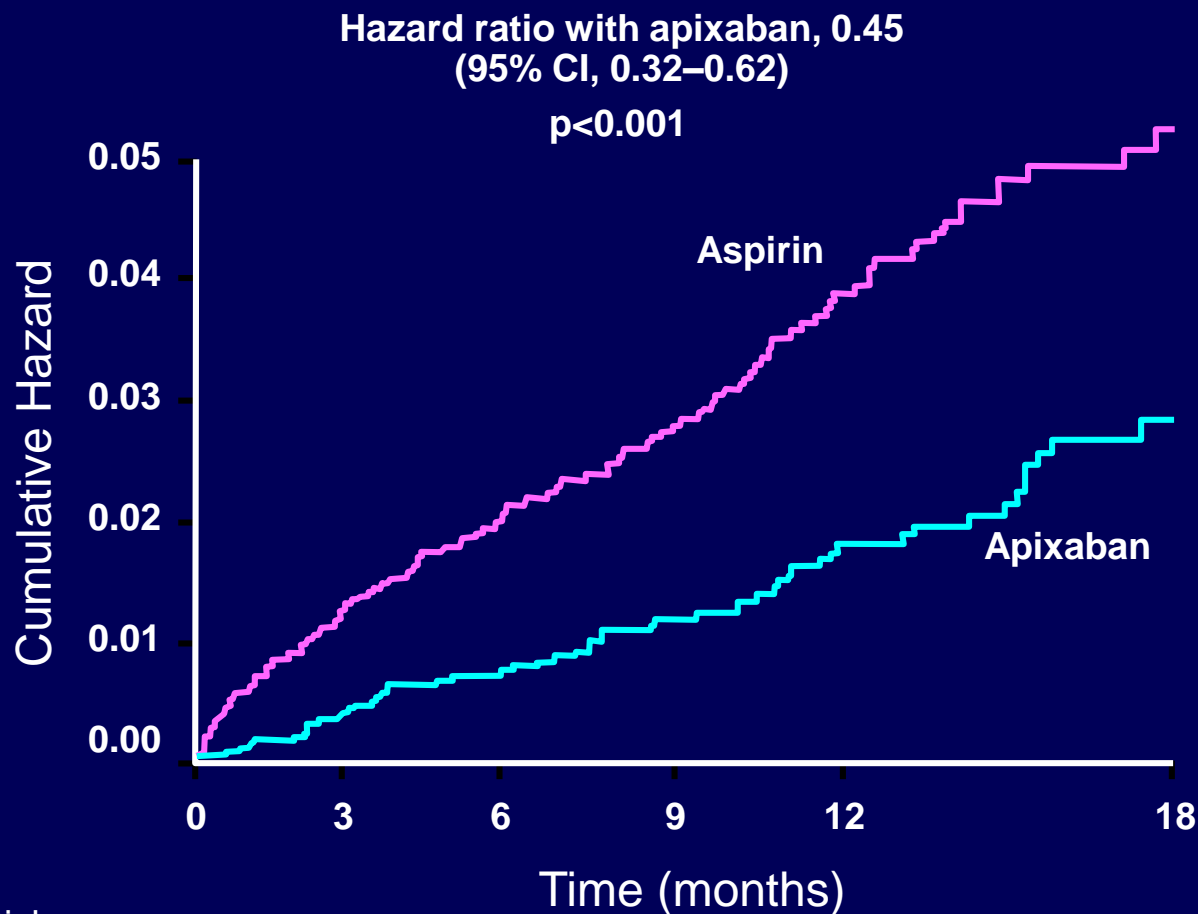
522 centres

AVERROES=Apixaban VERsus Acetylsalicylic Acid (ASA) to PRevent StrOkES.

Connolly SJ et al. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817

Eikelboom JW et al. *Am Heart J* 2010;159:348–353.e1.

# Stroke or systemic embolism

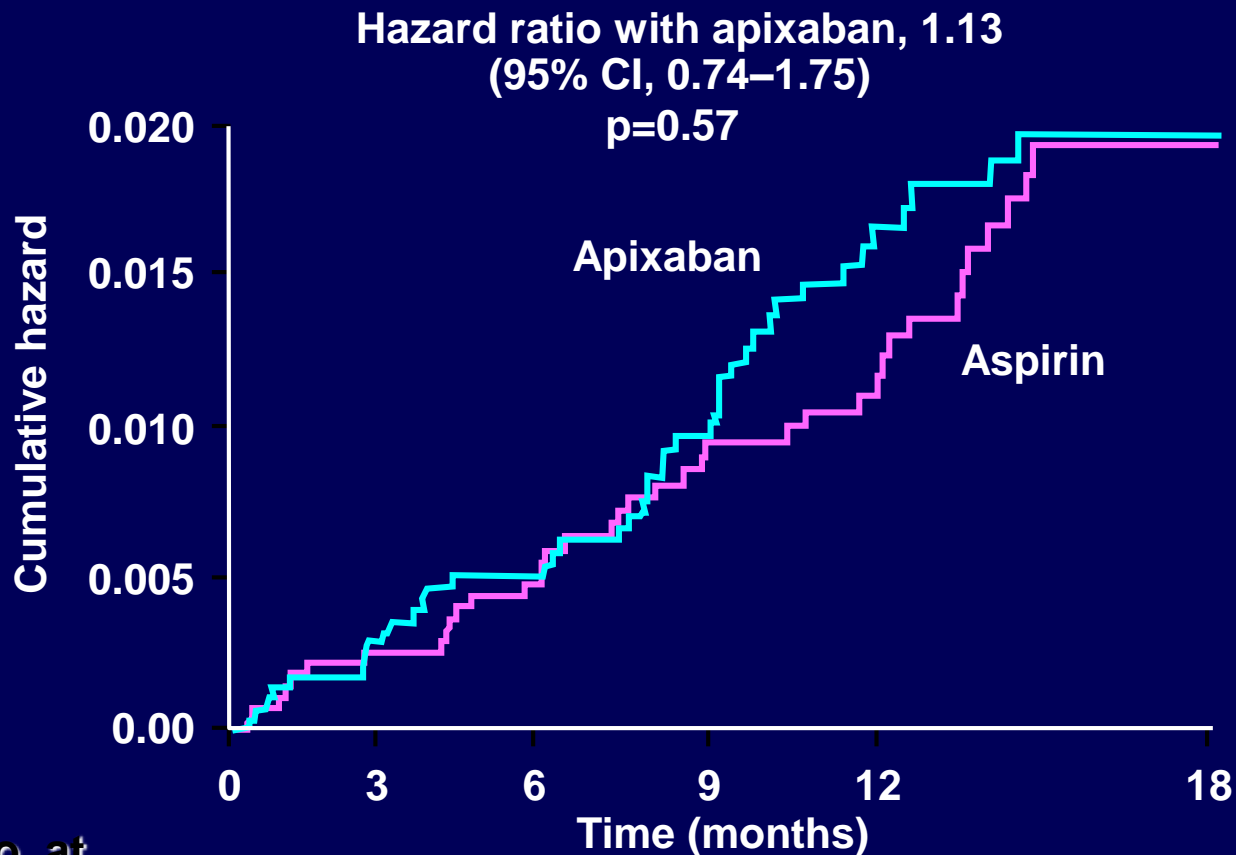


No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615



# Major bleeding



No. at Risk

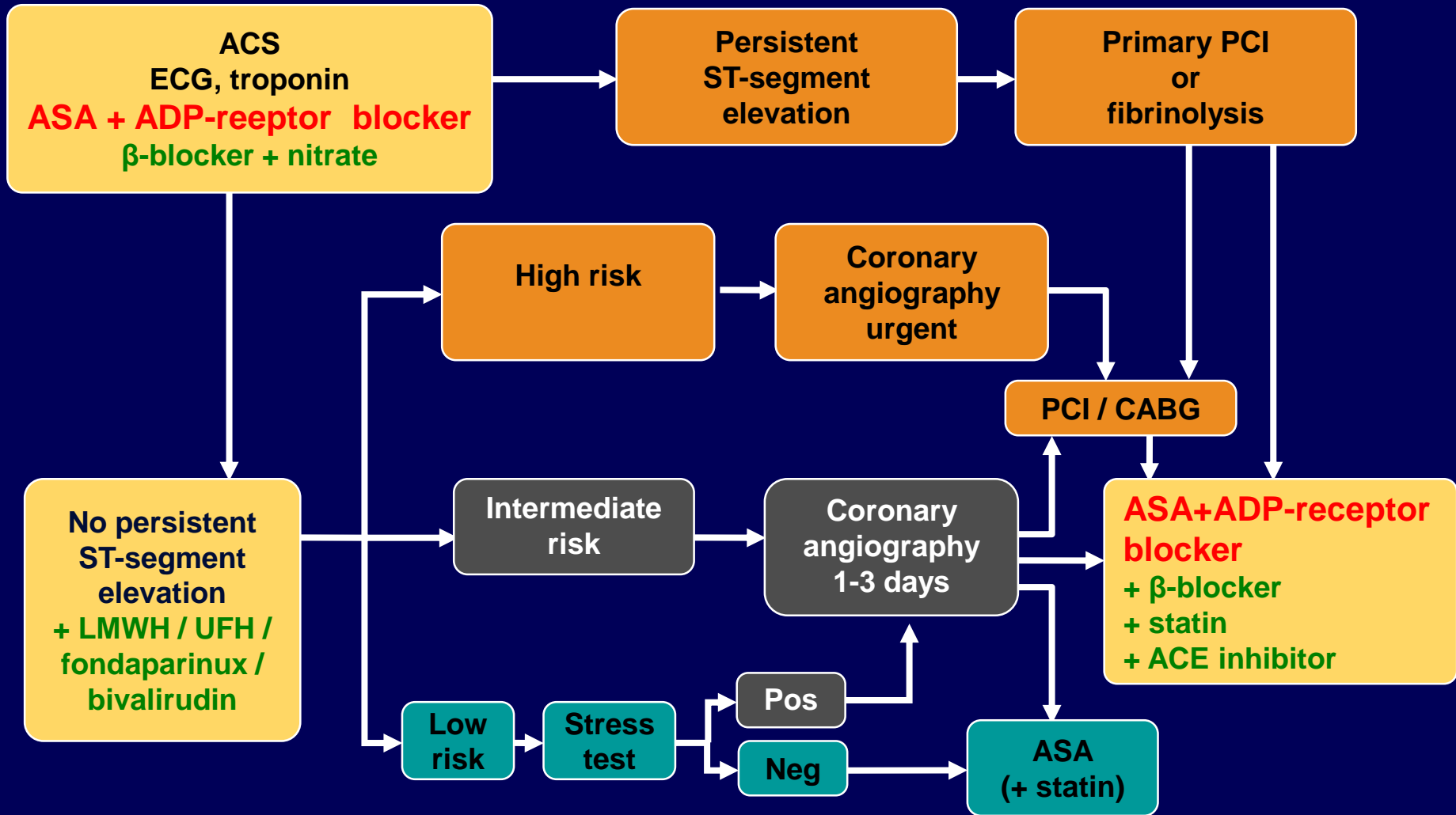
Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

CI, confidence interval

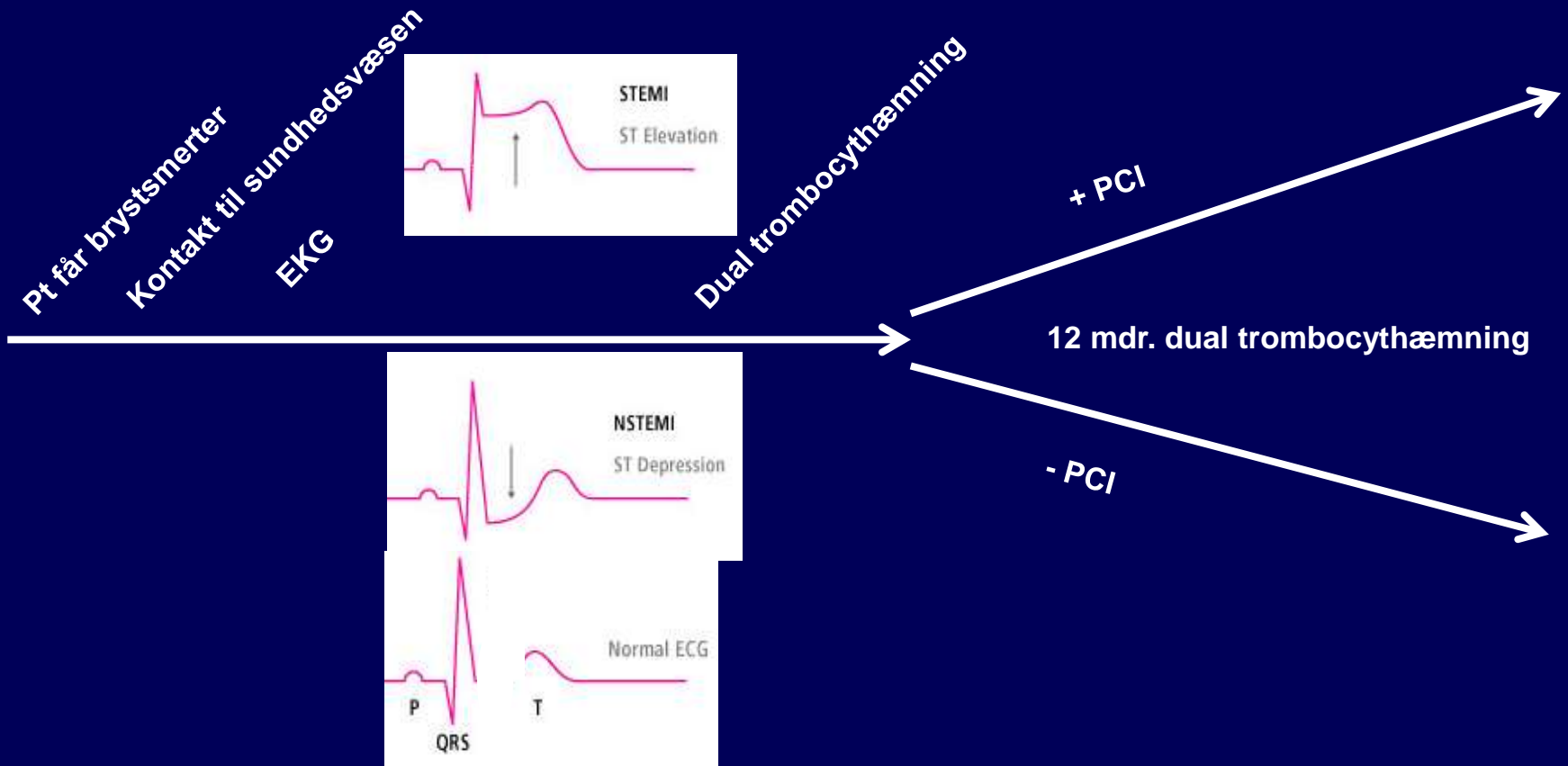
Adapted from Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2011;364:806–817

# **Antitrombotisk behandling ved akut koronart syndrom**

# 2014 ACS Treatment Recommendations



# Akut koronart syndrom: ± PCI



**Hvilken ADP-receptor blokker  
er bedst eller er der  
ligeværdige alternativer ??**



## Standard behandling fra 2001-2009:

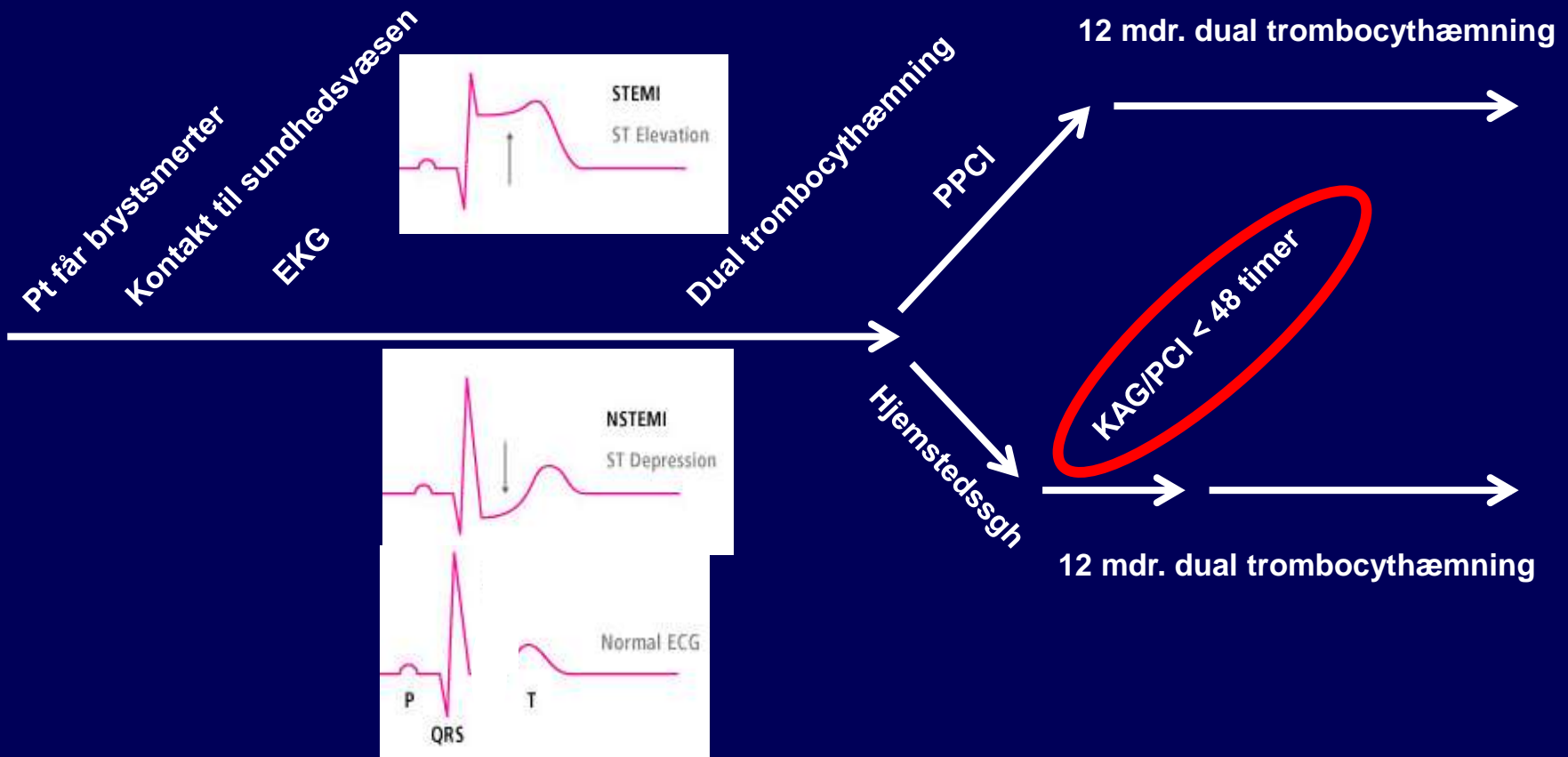
**ASA + clopidogrel**

## Nye muligheder siden 2009/2010:

**ASA + prasugrel (Efient)**

**ASA + ticagrelor (Brilique)**

# Prasugrel (Efient) kun godkendt til PCI pts.



# Direkte sammenlignende RCT

**Clopidogrel+ASA versus Eient+ASA (TRITON-TIMI 38)**

**Clopidogrel+ASA versus Brilique+ASA (PLATO)**

**Ingen direkte sammenlignende RCT**

# **Efient+ASA versus clopidogrel+ASA: Forskkel i patientrelevante hændelser efter 1 års behandling.**

	<b>Effekt af ASA+PRA versus ASA+CLO (hos patienter med nyligt AKS og PCI)</b>
<b>Vaskulær mortalitet</b>	<b>Ingen signifikant effekt</b>
<b>Nonfatal MI</b>	<b>16 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede</b>
<b>Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmoragisk stroke</b>	<b>Ingen signifikant effekt</b>
<b>Major ekstrakranielle blødninger</b>	<b>11 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede</b>

# **Brilique+ASA versus clopidogrel+ASA: Forskkel i patientrelevante hændelser efter 1 års behandling.**

	<b>Effekt af ASA+TICA versus ASA+CLO (hos patienter med nyligt AKS)</b>
<b>Vaskulær mortalitet</b>	<b>10 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede</b>
<b>Nonfatal MI</b>	<b>11 færre tilfælde pr. 1.000 behandlede</b>
<b>Stroke omfattende nonfatal iskæmisk og hæmoragisk stroke</b>	<b>Ingen signifikant effekt</b>
<b>Major ekstrakranielle blødninger</b>	<b>6 flere tilfælde pr. 1.000 behandlede</b>



# Konklusion 1

**Efient og Brilique er bedre end clopidogrel.**

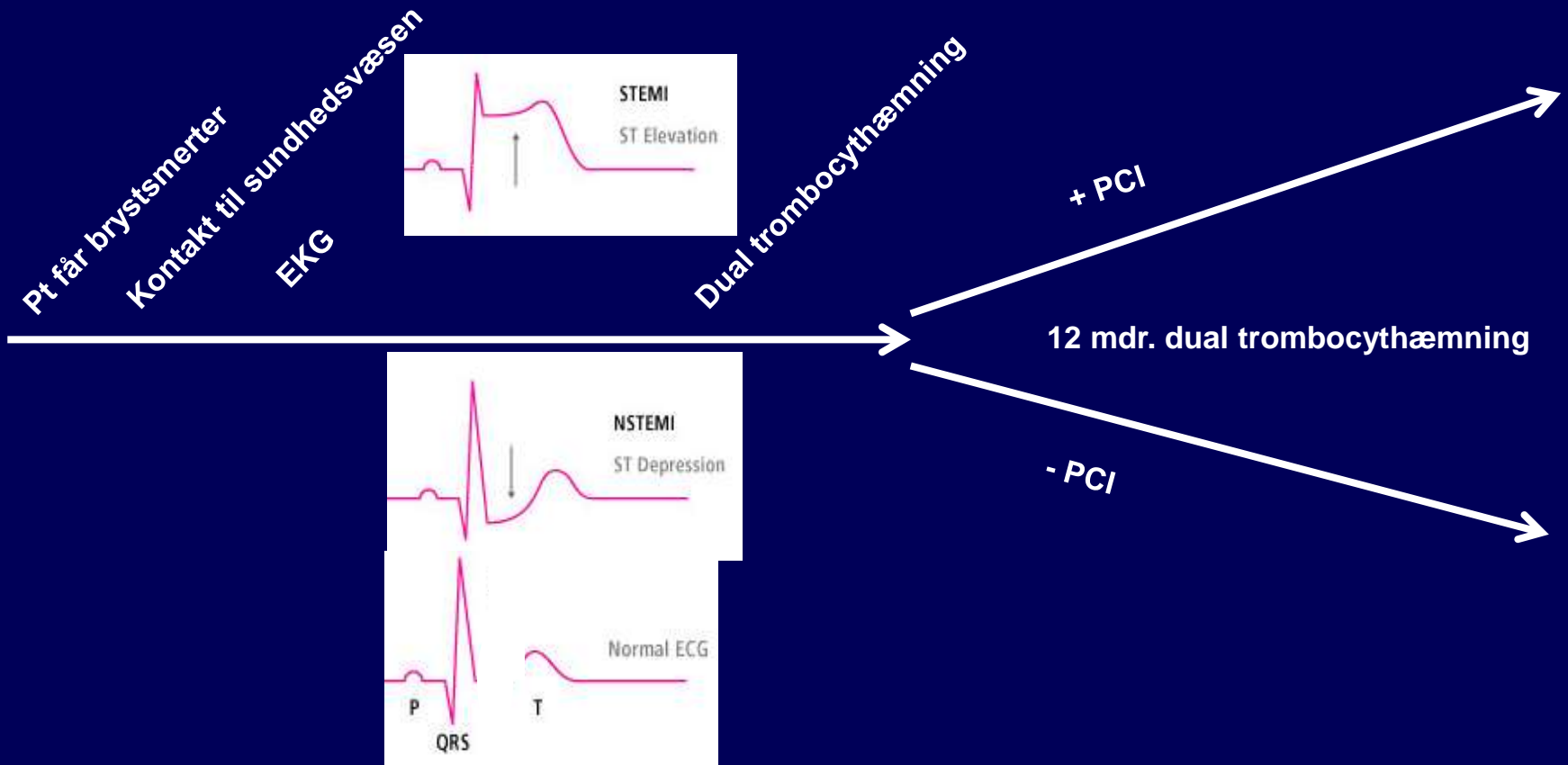
# Efient versus Brilique

- 10 færre dødsfald
- 11 færre myokardieinfarkter,
- 6 ekstra tilfælde af major ekstrakranielle blødninger

Er bedre end

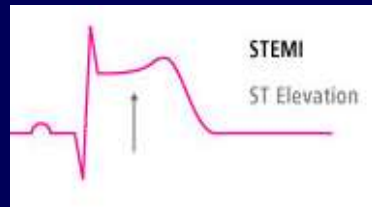
- 17 færre myokardieinfarkter
- 7 ekstra tilfælde af major ekstrakranielle blødninger

# Akut koronart syndrom: ± PCI

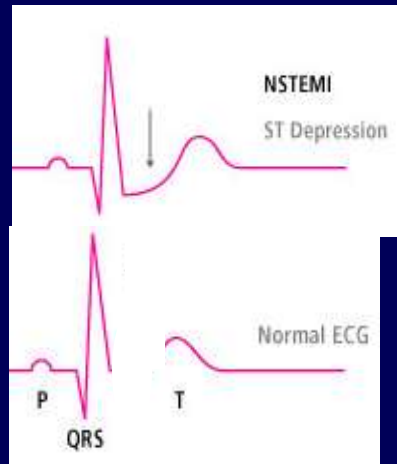


# Simplet regime ved AKS

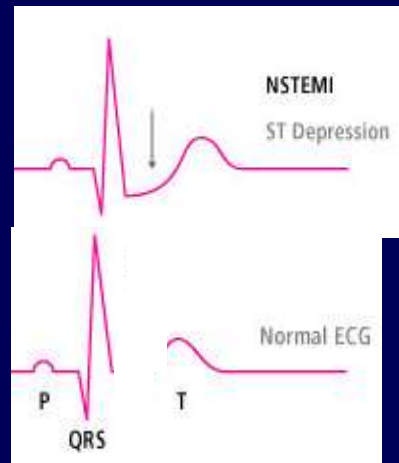
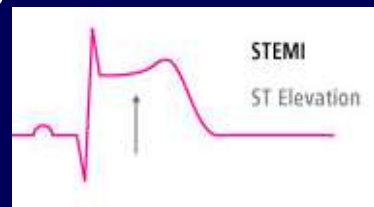
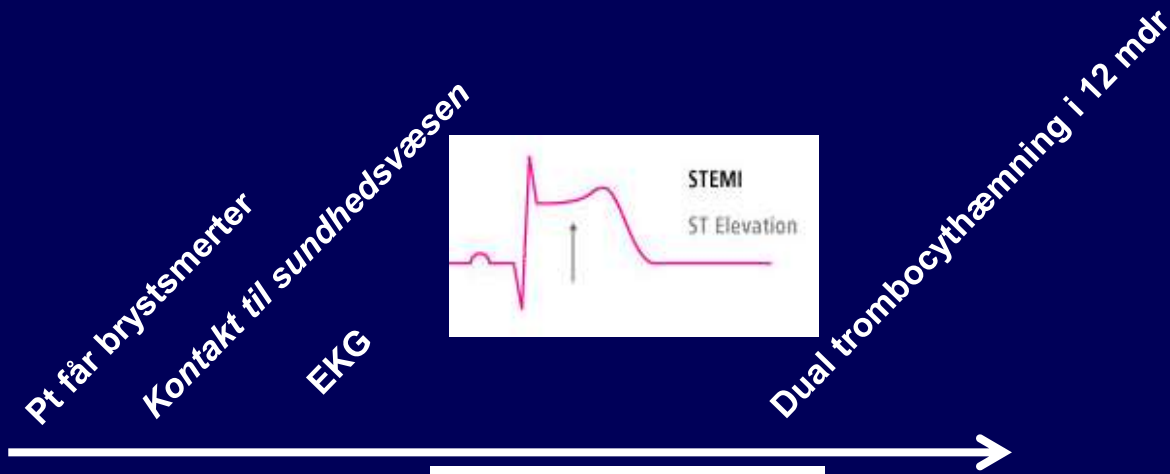
Pt får brystmerter  
Kontakt til sundhedsvæsen  
EKG



Dual tromboocythæmning i 12 mdr



# Fagudvalgets anbefaling: ASA+Brilique til AKS





# Risk of bleeding - MI (n = 40,812)

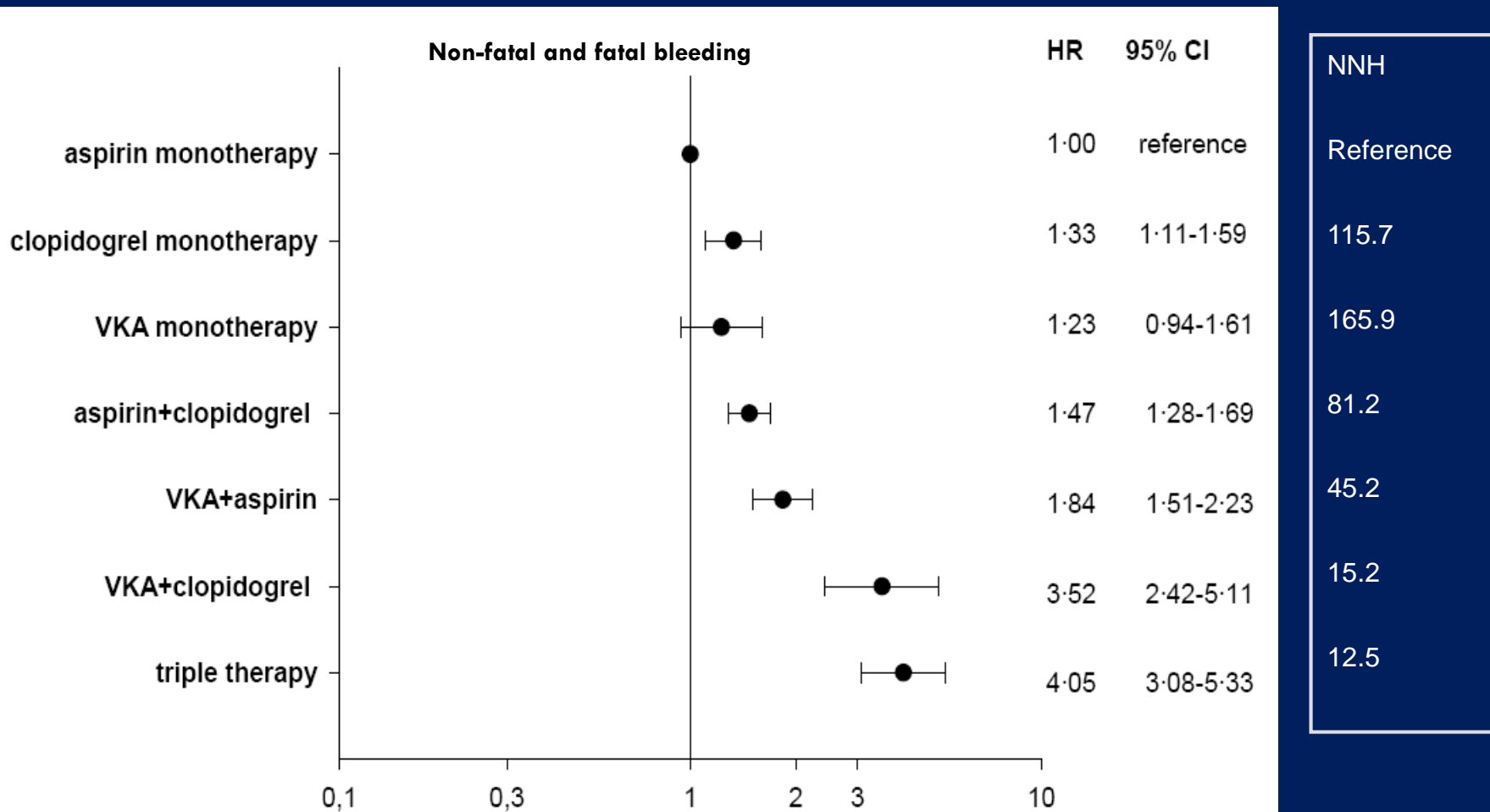
Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data

*Rikke Sørensen, Morten L Hansen, Steen Z Abildstrom, Anders Hvelplund, Charlotte Andersson, Casper Jørgensen, Jan K Madsen, Peter R Hansen, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Gunnar H Gislason*

**Lancet, Dec. 12, 2009**

# Adjusted risk

## Cox proportional hazard model



Bleeding → 3-times augmented risk for death or re-MI

# WOEST trial - RCT

- Patients with VKA → PCI/ACS, n=563

Randomized to:

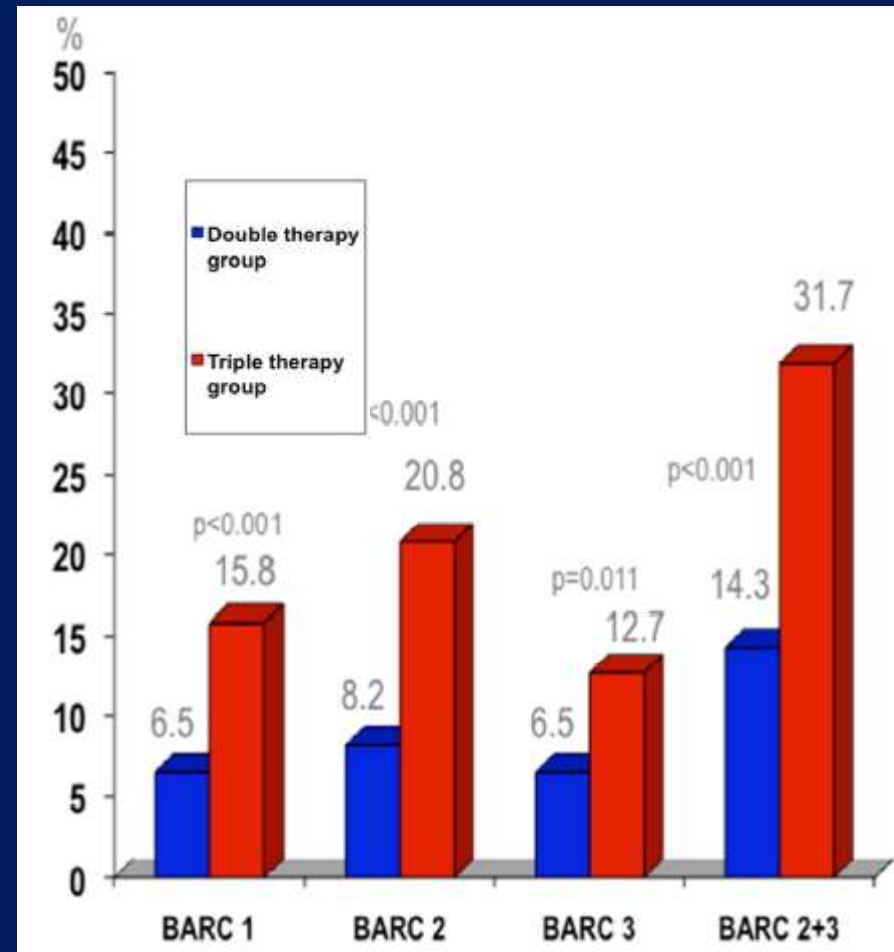
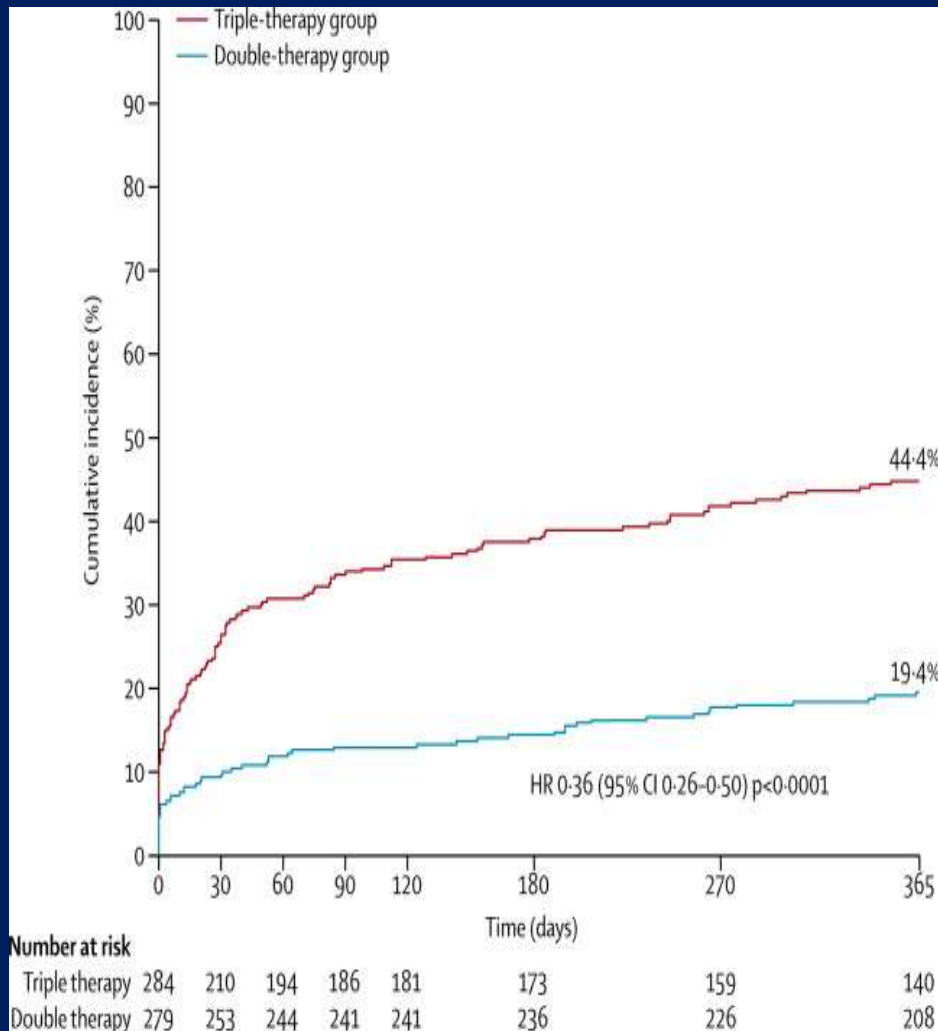
- 1 **VKA+clopidogrel**
- 2 **VKA+clopidogrel+aspirin**

Endpoints:

- Bleeding
- Combined: stroke, re-MI, TVR, stent thrombosis, mortality

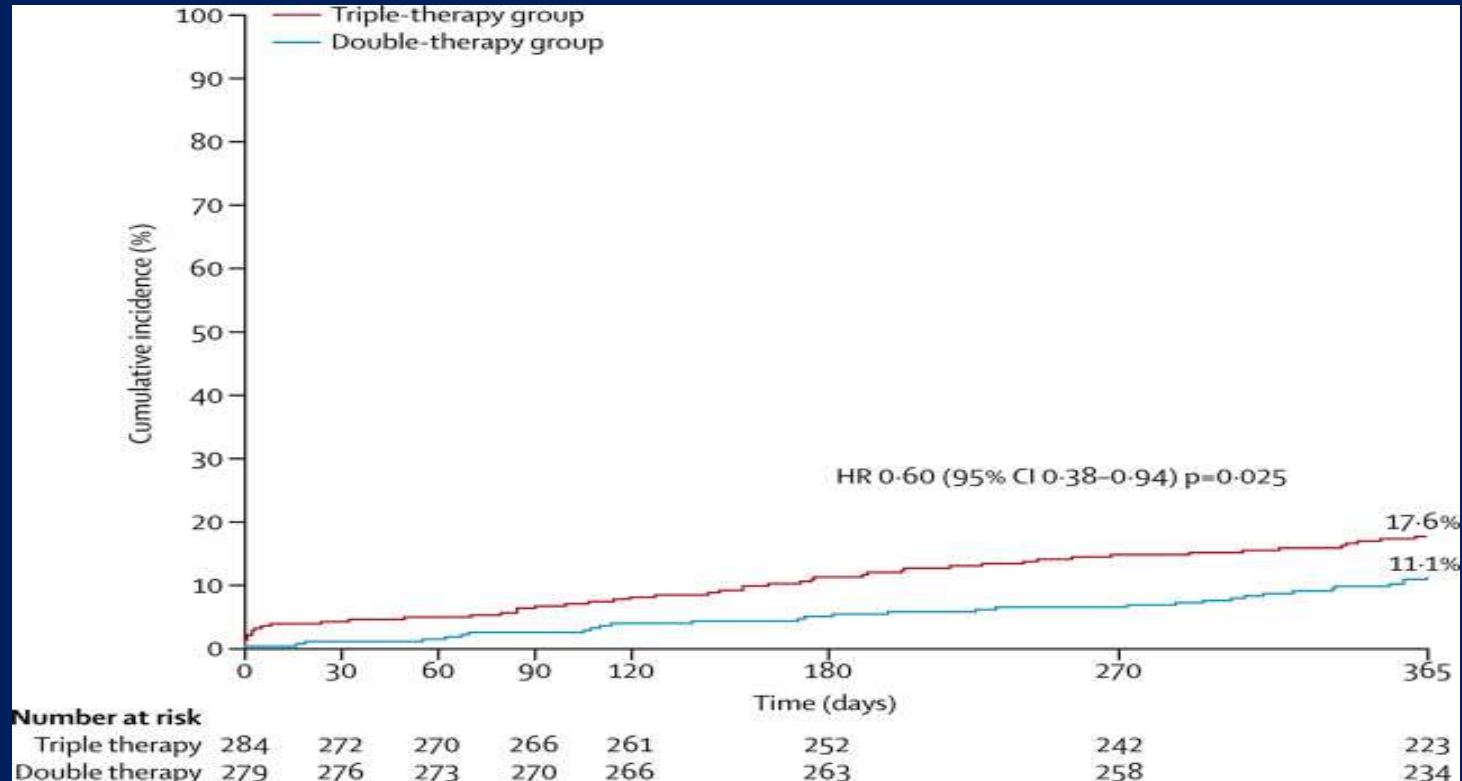
	Double therapy (n=279)	Triple therapy (n=284)
<b>Clinical baseline characteristics</b>		
Mean (SD) age (years)	70.3 (7.0)	69.5 (8.0)
Sex (male/female)	214 (77%)/65 (23%)	234 (82%)/50 (18%)
<b>Risk factors</b>		
Mean (SD) BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 (4.3)	27.9 (4.2)
Diabetes	68 (24%)	72 (25%)
History of stroke	49 (18%)	50 (18%)
History of PCI	86 (31%)	101 (36%)
History of CABG	56 (20%)	74 (26%)
History of gastrointestinal bleeding	14 (5%)	14 (5%)
History of renal failure	51 (18%)	48 (17%)
<b>Indication for oral anticoagulation</b>		
Atrial fibrillation/atrial flutter	164/236 (69%)	162/234 (69%)
Mechanical valve	24/236 (10%)	25/234 (11%)
Other (eg, apical aneurysm, pulmonary embolus, PAD, EF <30%)	48/236 (20%)	47/234 (20%)
<b>Acute coronary syndrome at baseline</b>		
Yes	69 (25%)	86 (30%)

# WOEST trial - bleeding

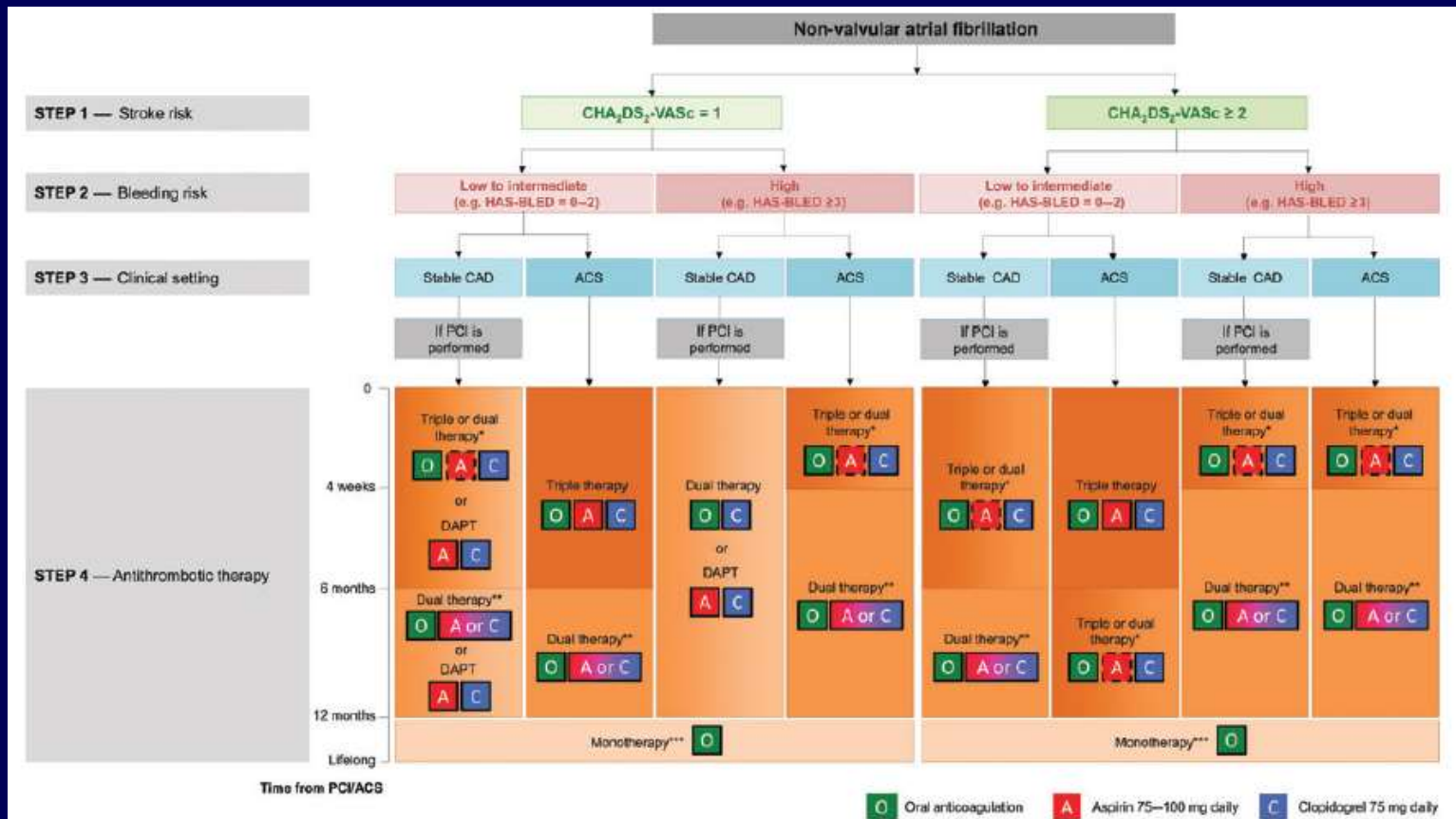


# WOEST trial - MACE

Combined: Death, MI, TVR, stroke, stent-thrombosis



# European joint consensus: Choice of antithrombotic therapy



\*Dual therapy with OAC and clopidogrel may be considered in selected patients. \*\*ASA as an alternative to clopidogrel may be considered in patients on dual therapy (i.e. OAC plus single antiplatelet). \*\*\*Dual therapy with OAC and an antiplatelet agent (ASA or clopidogrel) may be considered in patients at very high risk of coronary events



# Conclusions

- Patients with AF who suffer an ACS and undergo PCI frequently receive triple antithrombotic therapy, despite the increased risk of bleeding<sup>1</sup>
- The WOEST trial indicates that ASA therapy may not be necessary in these patients<sup>2</sup>
- Joint consensus opinion recommends that antithrombotic strategy is based upon **stroke and bleeding risk**<sup>1</sup>
- Joint consensus opinion recommends that **either a NOAC or warfarin** can be used as anticoagulant<sup>1</sup>
- Joint consensus opinion recommends that **ticagrelor and prasugrel** should not be used together with oral anticoagulation<sup>1</sup>