

# Klyngerandomisering af lavmolekylære hepariner - DANHEP

- Direkte via sundhedsplatformen
- Initiativtagere: Kasper Iversen, Lars Køber, Morten Schou, Caroline Sindet-Pedersen, Bodil Ørkild, Rasmus Møgelvang
- Proof of Concept studie

# Baggrund – nuværende situation



**Valg mellem godkendte lægemidler i dag er karakteriseret ved:**

- Ikke at være baseret på evidens
- Foretrukne behandlinger vælges ud fra sundhedspersonalets præference eller pris
- Head-to-Head randomiserede studier er;
  - Dyre og derfor sjældne
  - Vanskelige at gennemføre, da der forventes lille forskel i effekt mellem lægemidler og kræver derfor stor stikprøvestørrelse
  - Lægemedelindustrien er ikke interesseret i at udføre head-to-head studier

# Lavmolekylære hepariner – Tinzaparin/dalteparin

Lang række indikationer til forebyggelse og behandling af thromber og embolier



# Men er de ligeværdige?

Pharmakodynamik og farmakokinetik adskiller sig

| Farmakologiske egenskaber for Lav molekulære hepariner |            |            |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                                        | Dalteparin | Tinzaparin |
| Molekylvægt (dalton)                                   | 6000       | 6500       |
| Elimineringstid (timer)                                | 2.4        | 3.0        |
| Biotilgængelighed (%)                                  | 87         | 87         |
| Eliminering                                            | Renal      | Renal      |
| Anti-Xa/Anti-IIa ratio                                 | 2-2.5      | 1.5-2.5    |
| Anti-Xa aktivitet                                      | 156        | 100        |

# Mangel på Evidens.....

## ORIGINAL INVESTIGATION

### A Randomized Trial Comparing 2 Low-Molecular-Weight Heparins for the Outpatient Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism

Philip S. Wells, MD, MSc; David R. Anderson, MD; Marc A. Rodger, MD, MSc; Melissa A. Forgie, MD, MSc; Peggy Florack, RN; Donna Touchie, RN; Beverly Morrow, RN; Lisa Gray, RN; Keith O'Rourke, MSc; George Wells, PhD; Judy Kovacs, RN; Michael J. Kovacs, MD

**Background:** Low-molecular-weight heparins (LMWHs) are now standard therapy for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). No published trials have compared LMWHs, and few studies have examined outpatient therapy for PE. Only tinzaparin sodium has demonstrated superiority to unfractionated heparin in a clinical trial.

**Methods:** We compared 2 LMWH products, tinzaparin and dalteparin sodium, for the treatment of acute DVT and PE in a randomized, controlled clinical trial of consecutive outpatients presenting to a venous thromboembolism service at 4 tertiary-care hospitals. Patients were treated with subcutaneous tinzaparin sodium, 175 IU/kg every 24 hours, or subcutaneous dalteparin sodium, 200 IU/kg every 24 hours, for at least 5 days. Warfarin sodium therapy was started simultaneously and continued for 90 days. The primary end point was efficacy (recurrence of venous thromboembolism); safety (bleeding) was a composite end point.

**Results:** Two hundred fifty-four patients received tinzaparin (39 with PE and 215 with DVT) and 251 received dalteparin (51 with PE and 200 with DVT). Most patients had an active malignancy or idiopathic DVT/PE. The outcome events occurred in 11 (4.4%; 95% confidence interval [CI], 2.2%-7.7%) and 15 patients (5.9%; 95% CI, 3.3%-9.5%) in the dalteparin and tinzaparin groups, respectively, including 9 and 10 recurrences, respectively, and 2 and 5 major hemorrhages, respectively ( $P = .44$ ). The 95% CI on the difference of -1.5% was -5.3% to 2.4%.

**Conclusions:** Tinzaparin and dalteparin are safe and effective for the outpatient treatment of DVT or PE. Our finding of no differences between the LMWHs based on major clinical end points means that practical issues can be the deciding factor on which drug to use.

Arch Intern Med. 2005;165:733-738

#### Recidiv

Tinzaparin: 3.9%

Dalteparin 3.6%

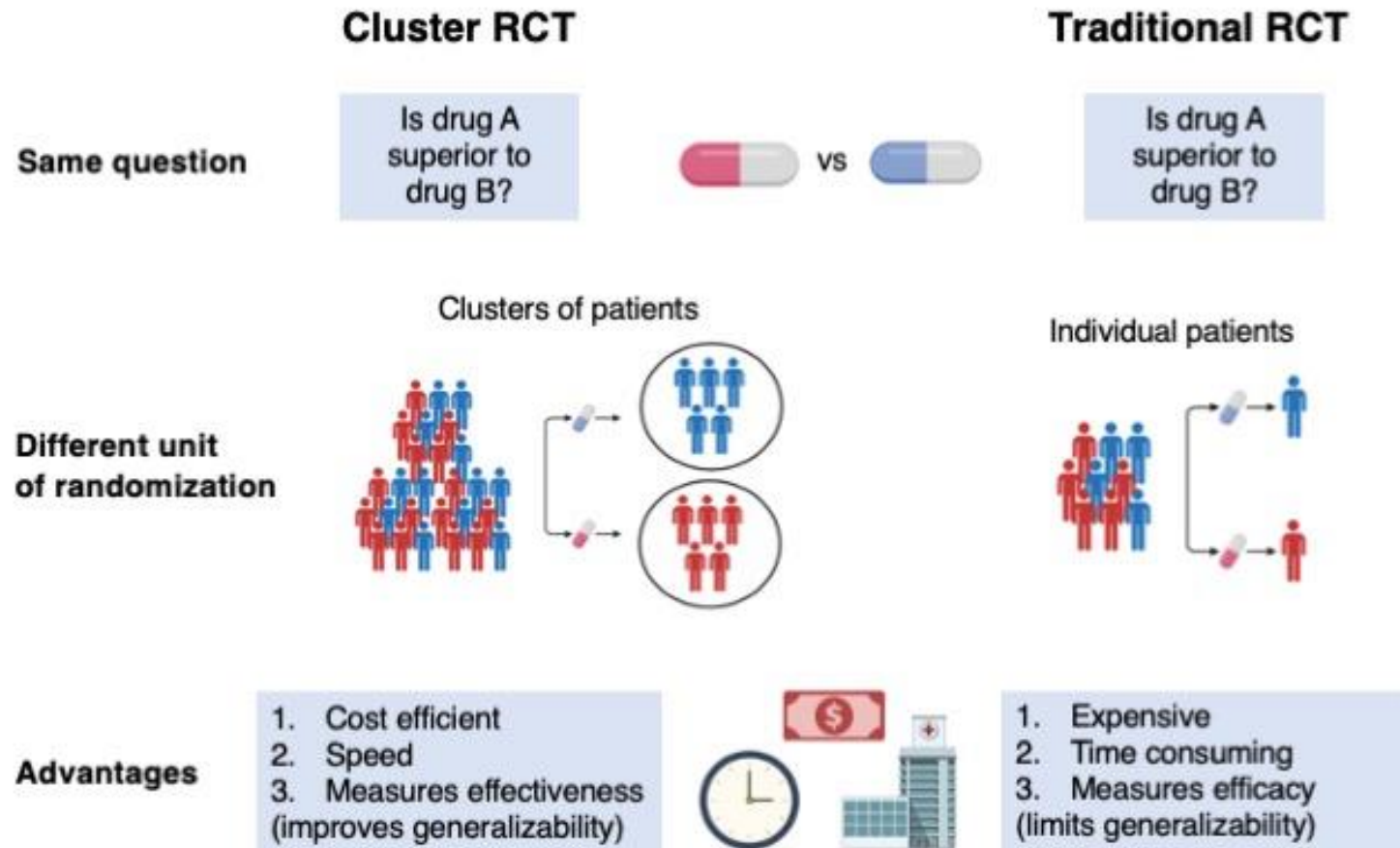
#### Blødning

Tinzaparin 2.0%

Dalteparin 0.8%

Ingen signifikant forskel

# Klynge RCT vs. Traditionelt RCT



# Ny lovgivning - klyngeforsøg

2. I forbindelse med kliniske forsøg, som opfylder betingelserne i stk. 3, anses det informerede samtykke for at være indhentet, hvis:
- a) den information, der kræves i henhold til artikel 29, stk. 2, litra a), b), d) og e), er givet i overensstemmelse med det, der er fastsat i forsøgsprotokollen, inden forsøgspersonen inkluderes i det kliniske forsøg, og denne information navnlig tydeliggør, at forsøgspersonen til enhver tid kan nægte at deltage i eller vælge at udgå af det kliniske forsøg, uden at det er til skade for vedkommende, og
  - b) den potentielle forsøgsperson ikke efter at være blevet informeret gør indsigelse mod at deltage i det kliniske forsøg.

# Formål

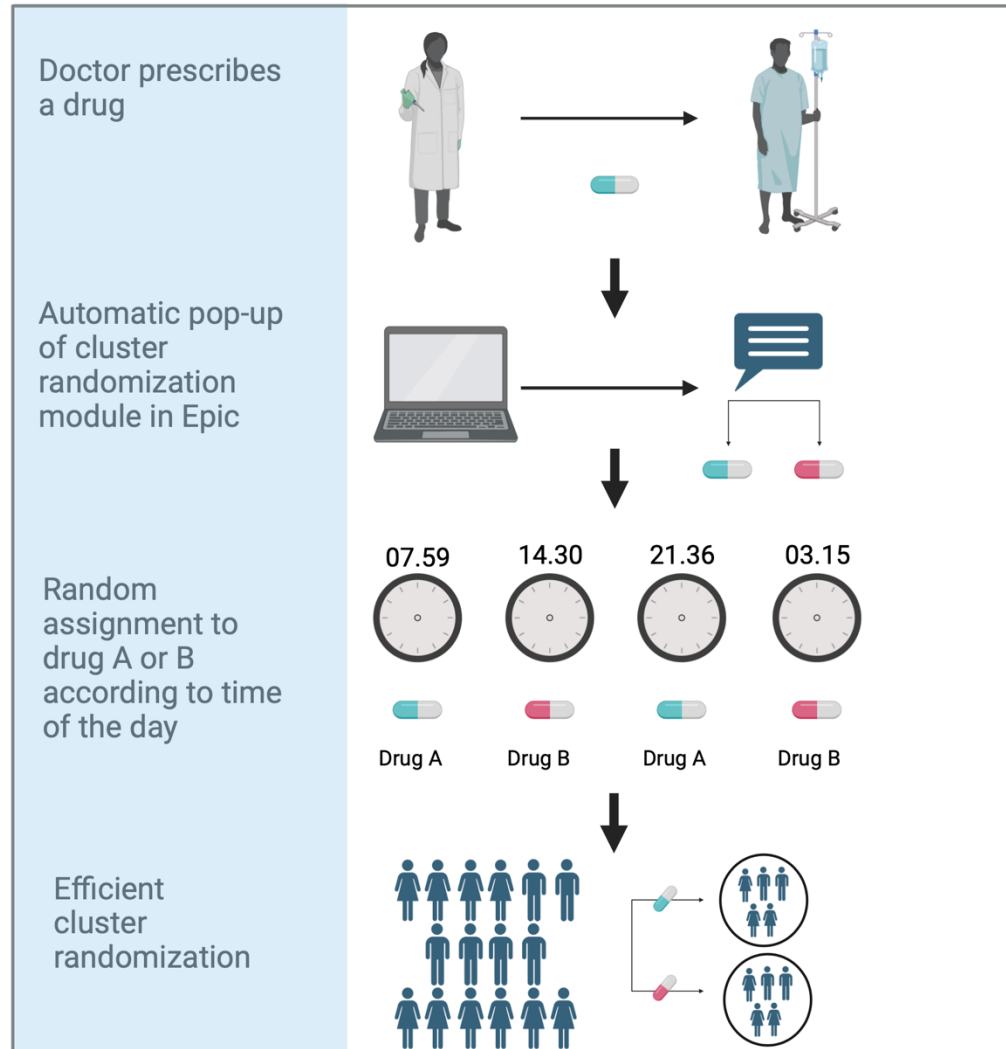


Sammenligne to forskellige lavmolekylære hepariner (tinzaparin, og dalteparin) ved at bruge et klyngerandomiseret studiedesign.

## **Primære endepunkt**

30 dages risiko for død og blodtransfusionskrævende blødning

# Studiedesign



# Best/ord sæts

Best practice-advisering - Riis, Attila Optime Test

Vigtigt (3)

❗ **Klyngerandomisering af lavmolekylært heparin**

Patienten inkluderes i **DANHEP** og randomiseres til enten Dalteparin (Fragmin) eller Tinzaparin (Innohep)

Se mere information på [www.danhep.com](http://www.danhep.com)

Den nye Best./ord vil have den ækvivalente dosis og samme behandlingsfase, som specificeret i den oprindelige ordination. Ved inklusion af patient, fjernes den oprindelige best./ord.

❗ **Præop - på operationsdag tinzaparin (innohep) 4500 IE**

Best./ord. **Undlad at best./ord.** ➡ Præop - på operationsdag

Afvisningsårsag \_\_\_\_\_

**Læge ønsker ikke at inkludere** Patient har trukket samtykke tilbage Patient er varigt inhabilt Andet

❗ Indtast kommentar

❗ **Hvis du har markeret "Undlad at best./ord" ovenfor, husk da at markere "Behold" nedenfor**

Fjern følgende best./ord.? \_\_\_\_\_

Fjern **Behold** ➡ tinzaparin 4.500 anti-Xa IE injektion, sprøjte  
4.500 anti-Xa IE, Subkutan anvendelse, Nat, Første dosis i dag kl. 22:00, Indtil seponeret, Præ...

Kvitteringsårsag \_\_\_\_\_

**Læge ønsker ikke at inkludere** Patient har trukket samtykke tilbage Patient er varigt inhabl Andet

❗ Indtast kommentar

✓ Acceptér Annuler

# Placering af standalone best/ord

Vigtigt (2)

❗ Klyngerandomisering af lav molekylære hepariner

Patienten inkluderes i DANHEP og randomiseres til enten Dalteparin (Fragmin) eller Tinzaparin (Innohep)

Se mere information på [www.danhep.com](http://www.danhep.com)

Husk at verificere vægt, hvis der er tale om behandling VTE.

|            |                      |                                                                                       |
|------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Behandling af venøs tromboemboli                                                      |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Tromboseprofylakse obstetriske patienter                                              |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Lav dosis tromboseprofylakse (Dalteparin 2500 anti-Xa IE/ tinzaparin 3500 anti-Xa IE) |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Høj dosis tromboseprofylakse (Dalteparin 5000 anti-Xa IE/ tinzaparin 4500 anti-Xa IE) |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Behandling af venøs tromboemboli hos cancerpatienter                                  |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Covid patienter                                                                       |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Bridging                                                                              |
| Best./ord. | Undlad at best./ord. | Andet                                                                                 |

❗ Afvisningsårsag

Læge ønsker ikke at inkludere Patient har trukket samtykke tilbage Patient er varigt inhabil Andet

❗ Hvis du har accepteret at inkludere patientens data skal den oprindelig best/ord fjernes nedenfor

Fjern følgende best./ord.?

|       |        |                                                                                                  |
|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fjern | Behold | tinzaparin 2.500 anti-Xa IE injektion, sprøjte<br>Subkutan anvendelse, Med start i dag kl. 14:27 |
|-------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|

Afvisningsårsag

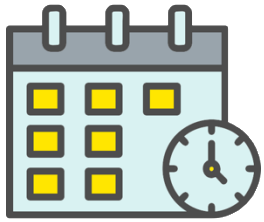
Læge ønsker ikke at inkludere Patient har trukket samtykke tilbage Patient er varigt inhabil Andet

✓ Acceptér

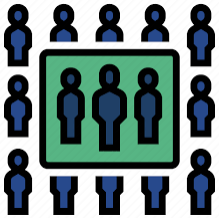
Indikation vælges fra listen

Oprindelige best/ord fjernes

# Studieperiode og power



Studie periode: 48 måneder



Sample size: 50,000. To grupper of 25.000 patients (dalteparin and tinzaparin).



Power: 5% risiko for outcome i en af grupperne vil resultere i en power på 90% for at kunne detektere en forskel på 0.5%

.

# Patientinformationsmateriale



Udlevering af patient informations materiale

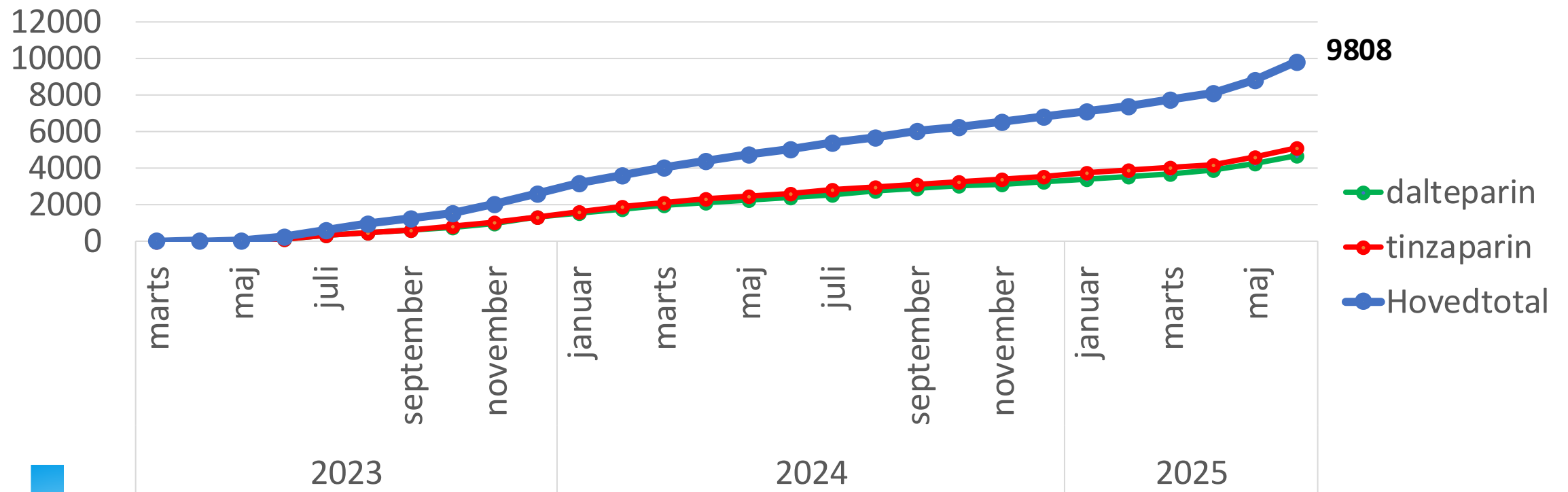
+



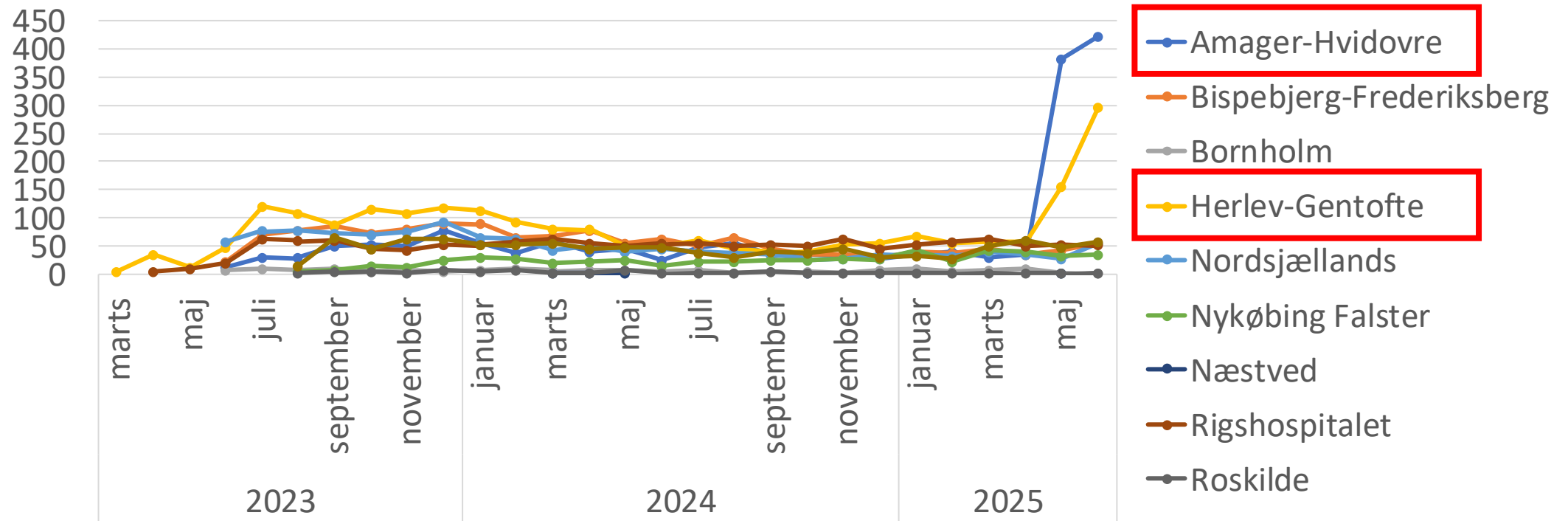
1 måned efter inklusion sendes besked i e-boks

# Status DANHEP

Akkumuleret antal inkluderede patienter pr. medicin samt total over tid



# Status DANHEP



# Praktik til læger

- Patienterne skal ikke rekrutteres
  - Indgår automatisk
- Simplificeret samtykke
  - Udlevering af skriftligt informationsmateriale
  - Patienten skal aktivt trække samtykke tilbage
- Patienten må ikke inkluderes hvis han/hun er varigt inhabil

# Informationsmateriale

## Hjemmeside

- [www.danhep.com](http://www.danhep.com)

## Video

- <https://vimeo.com/808817998>

## Skriftligt materiale

- Til læger, sygeplejersker og sekretærer
- Lommekort

# Klyngerandomisering via SP fremadrettet



DANHEP projektet skal kunne danne grundlag for fremtidig forskning



Modulet i SP er skalerbart og vil kunne bruges til nye forskningsprojekter med relativt små implementeringsomkostninger



Valg af behandlinger vil ikke længere være arbitrære, men baseret på evidens

# Spørgsmål

I tilfælde af patienten er inkluderet, men trækker sit samtykke tilbage

The screenshot displays a medical platform interface. On the left is a dark blue sidebar with navigation options: 'Min Sundhedsplatform' (highlighted), 'Næste Udsigt', 'Egen læge/Sundhedsforbager team', 'Egen egen læge', 'UDVALGTE', 'Alle afslut', and 'Overblik over patienter'. The main content area shows patient details for '20-11-2022: RHP P1, PSYK, CENTER GLOSTRUP, OVERAFD' and '22-11-2022: HGH 05, NEFROLOGISK OVERAFD B'. Below this, it states 'Udvalgt tilfælde' and 'Nyretransplantation Ingen dokumentation'. Further down, it says 'Udvalgt tilfælde: Planlægning og start Ingen dokumentation'. At the bottom, it mentions 'Patienten deltager i forskningsprojekt DANEP' and 'Klik på linket nedenfor at redigere oplysninger om samtykke og deltagelse'. A red arrow points from this text to a modal dialog box titled 'Psykiatrien, Kyst Test for brug den 01-12-2022'. The dialog has four buttons: 'Læge ønsker ikke at inkludere' (highlighted with a red arrow), 'Patient har trukket samtykke tilbage', 'Patient er varigt inhabil', and 'Andet'. At the bottom right of the dialog are 'Acceptér' and 'Annuller' buttons. The main interface also has a top toolbar with icons for 'Oversigt', 'Behandling', 'Forsøg', 'Håndt', 'Print Formular', 'Ejst', 'Udskriv', 'Hænd ressource', 'Oplyv Ude', and 'Forfærdig'.