



Science For A Better Life

Vernieuwingen in stroke preventie in atrium fibrilleren

Joep Hufman, Medical Scientific Liason



Agenda/ Content

- Atrium fibrilleren & Stollingscascade
- Heden
- Toekomst
- Discussie

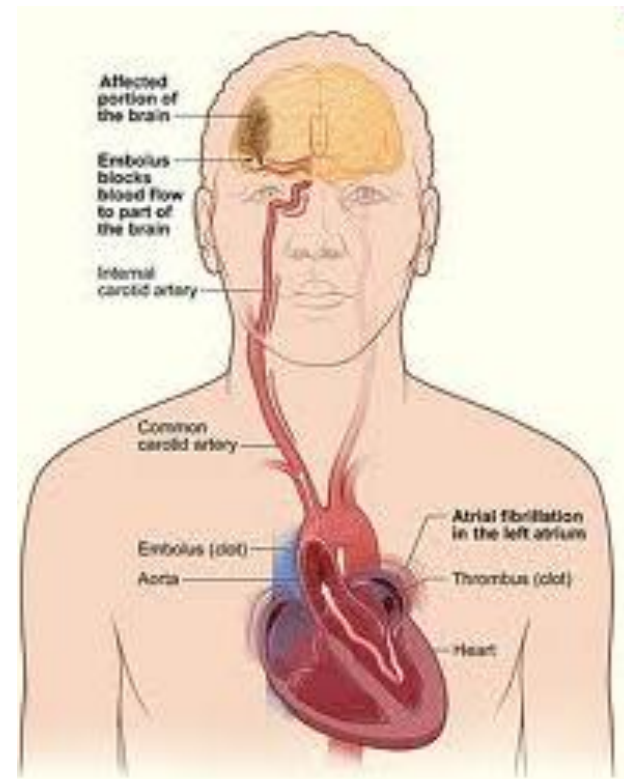
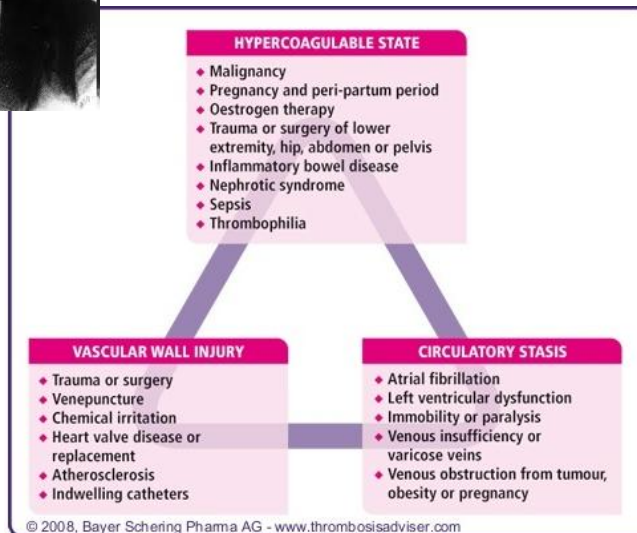


Science For A Better Life

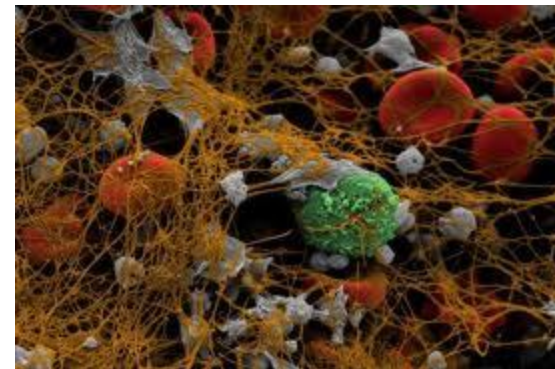
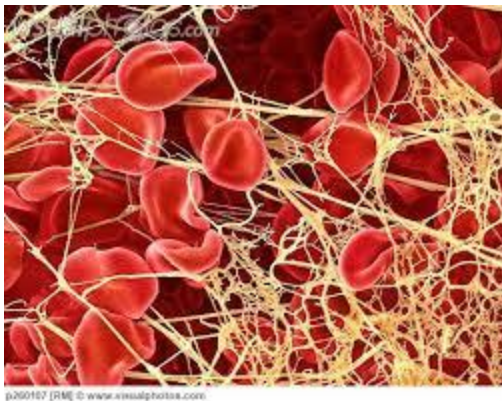
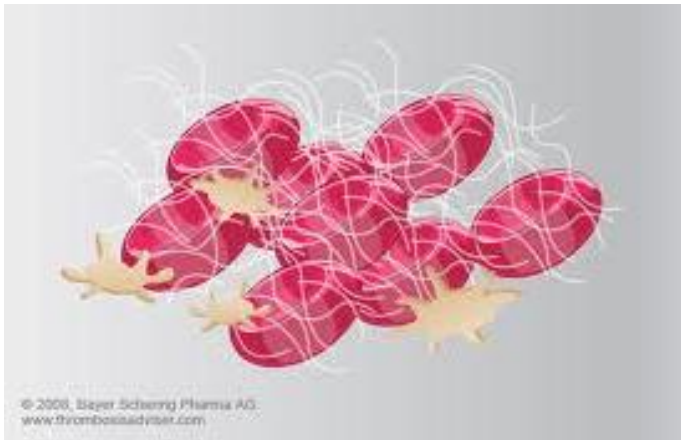
Atrium fibrilleren en Stollingscascade

Wat doen we nú eigenlijk?

Atrium fibrilleren

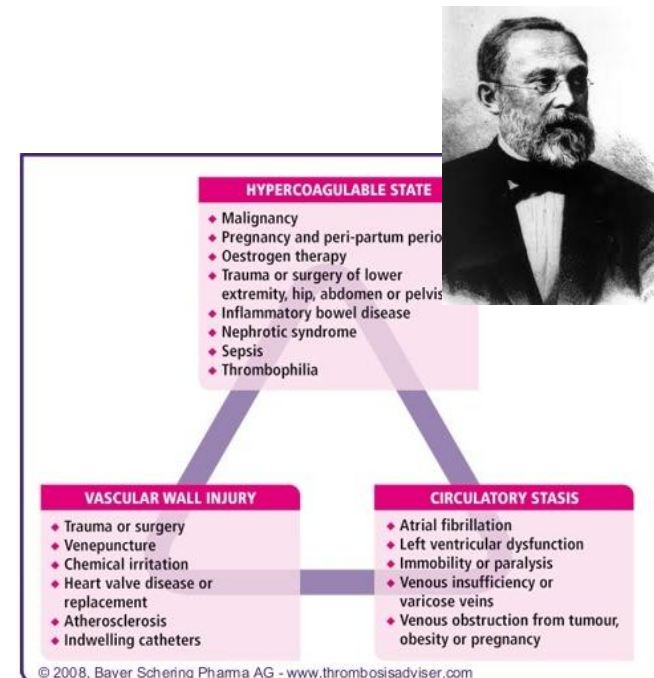


Atrium Fibrilleren vs. ...



Atrium fibrilleren

- Asynchrone contractie boezemspiervezels
- Stasis van bloed
 - → Initiatie stollingscascade
 - → Stolsel vorming
 - → Emboli/stroke

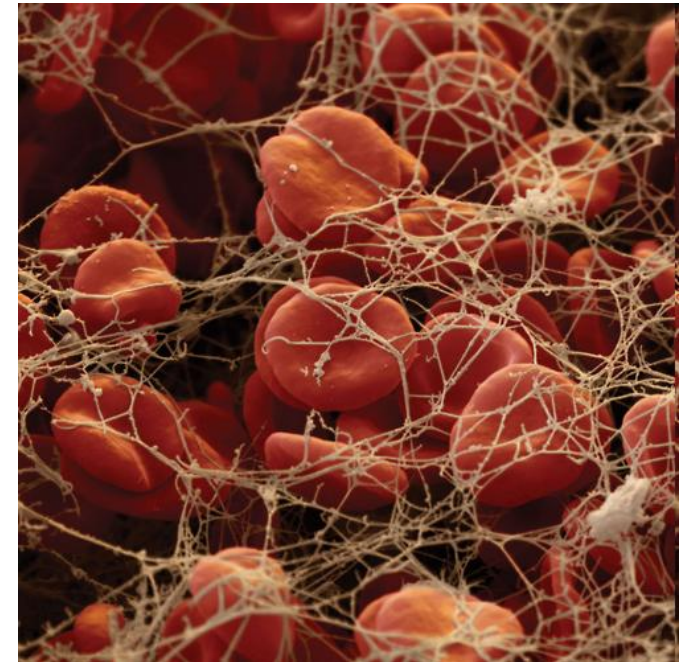
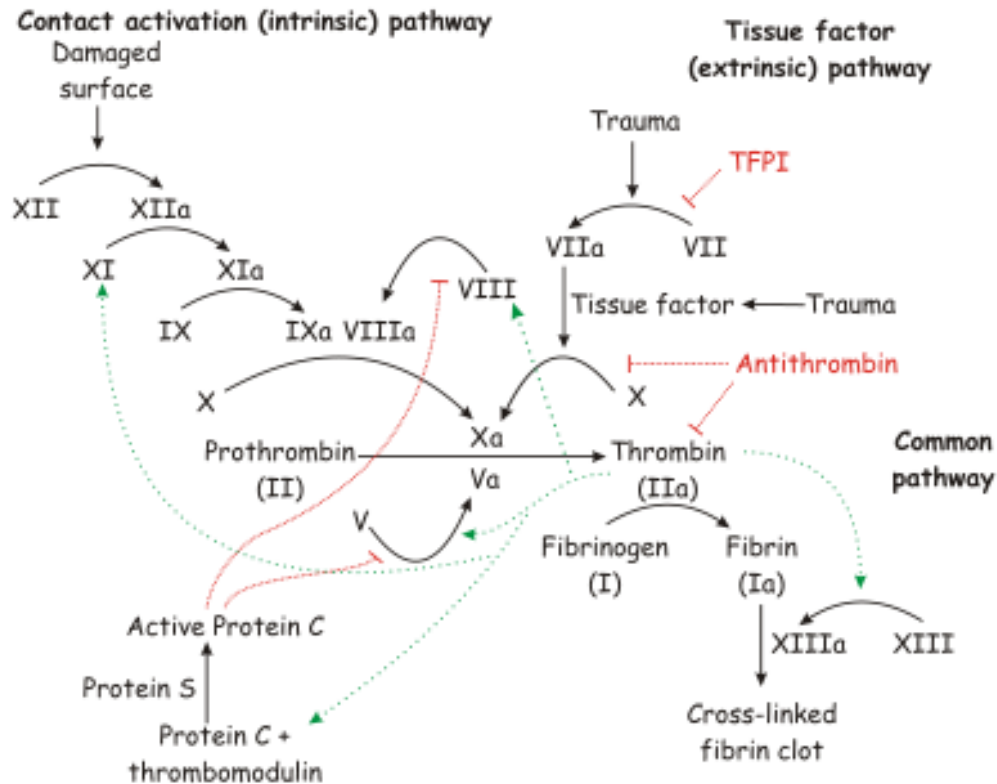




Atrium fibrilleren

- Met AF is de kans op een beroerte 4-5 maal verhoogd
- 15-25% van de beroertes wordt door AF veroorzaakt
- AF gerelateerde beroertes:
 - Zijn ernstiger
 - Komen vaker terug
- Primaire therapie bij (chronisch) AF:
 - Antistolling

Stollingscascade





Science For A Better Life

Heden

Welke middelen hebben we tot beschikking?

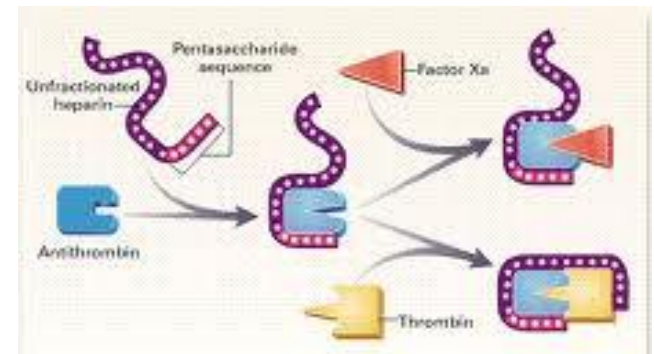
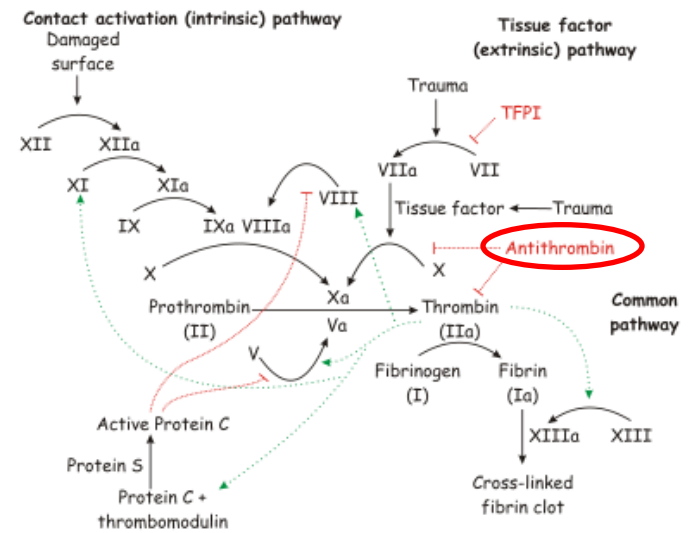
Heden

- Heparine
- Vitamine K antagonisten
- LMWH (Laag moleculair gewicht heparines)



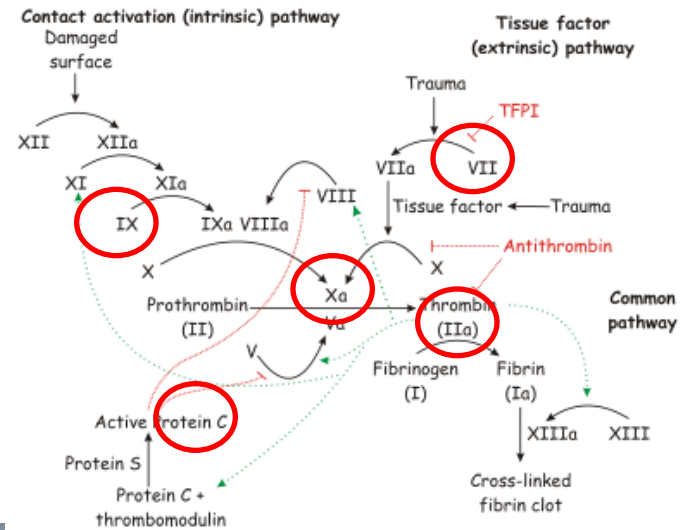
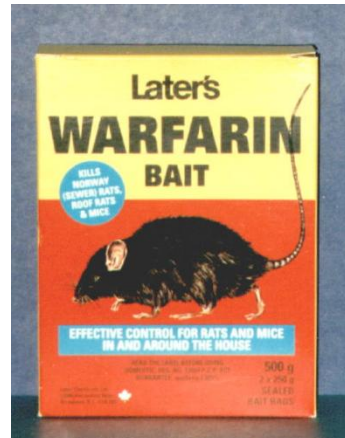
Heden – Heparine

- Ontdekt begin 20^e eeuw
- Poly sacharides uit darmen
- Grijpt indirect in op Xa en IIa (1:1)
- Bijwerking: HIT
- Toediening: Injectie



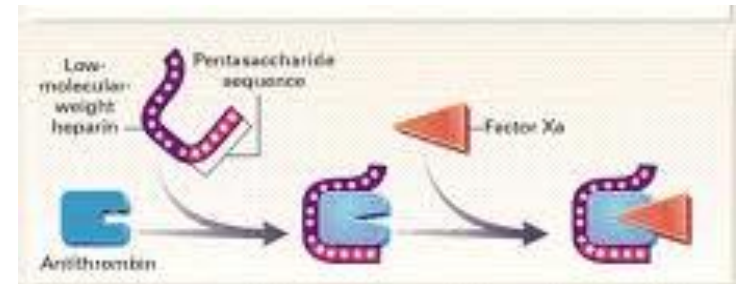
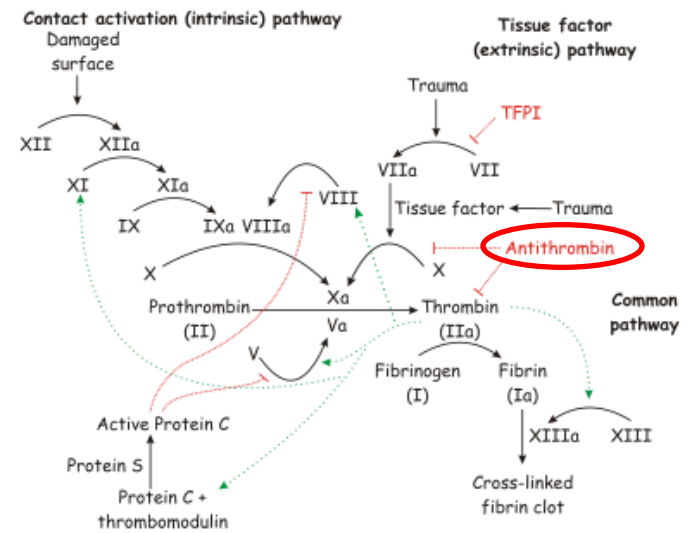
Heden – Vitamine K Antagonisten

- Vanaf jaren '40
- Rattengif
- Factor II, VII, IX, X, Prot S, Prot C
- Warfarin/sintrom/marcoumar
- Oraal
- Bridging/interacties (Voedsel, medicatie)
- Controles
- Standard of care bij AF



Heden – Laag moleculair gewicht heparine

- Relevante fracties heparines
- Jaren '80
- Indirecte Xa en IIa inhibitie
 - 2:1 - 4:1
- Injectie
- Nadroparine/Tinzaparine/Enoxaparine/etc
- Fondaparinux → Indirecte Xa inhibitor





Science For A Better Life

Toekomst

Nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

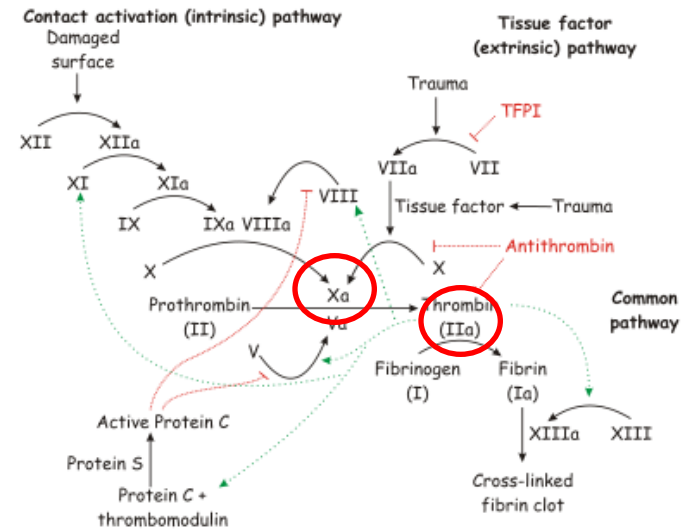
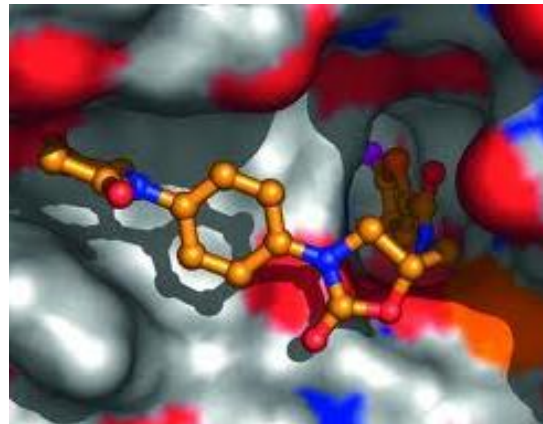


Toekomst – Wat zoeken we?

Eigenschap	VKA	Nieuwe entiteiten
Effectief		?
Veilig		?
Vaste dosering		?
Oraal		?
Voorspelbaar		?
Reversibel		?
Snelle werking		?
Geen interacties (V&G)		?
Antidotum		?

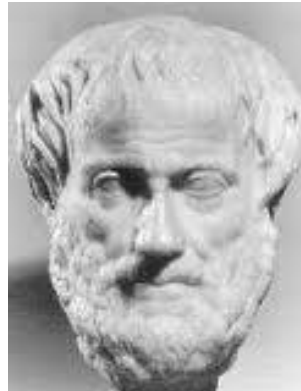
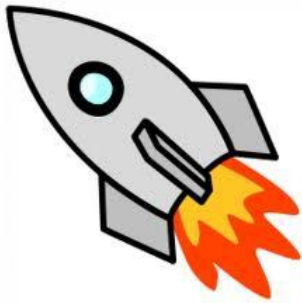
Toekomst

- Directe IIa remmers
 - Dabigatran
- Directe Xa remmers
 - Apixaban
 - Rivaroxaban
 - (Edoxaban)



Toekomst

- RE-LY
- ARISTOTLE
- ROCKET-AF
- **Onderlinge vergelijkingen lastig**
 - Verschillen in studie opzet & populaties





Toekomst

- Studie populaties met behulp van CHADS₂ score te classificeren
 - CHF +1
 - Hypertension +1
 - Age (>75) +1
 - Diabetes Mellitus +1
 - Stroke or TIA +2
- Meest bekende score wereldwijd
 - ≥ 2 → anticoagulantia

Toekomst – RE-LY

- Publicatie: 2009
 - New England Journal of Medicine
- Orale directe IIa inhibitor
 - Dabigatran vs. Warfarine
- Populatie
 - # 18.113
 - CHADS₂ 2.1
- Dosering
 - 110/150mg 2dd1



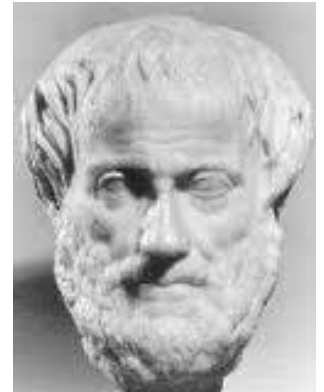
Toekomst – RE-LY

- Uitkomst
 - Primair: Stroke en systemische embolien
 - Lage dosering: Even effectief
 - Hoge dosering: Superieur
 - Veiligheid:
 - Lage dosering: Beter
 - Hoge dosering: Gelijk
- Afname intracerebrale bloedingen
- Gerandomiseerde studie, open label, niet dubbelblind (PROBE design)



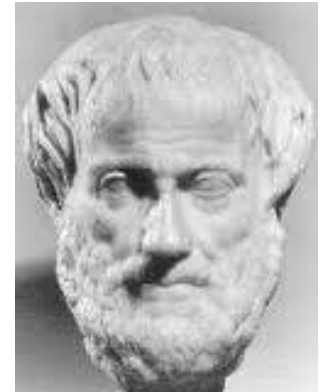
Toekomst – ARISTOTLE

- Publicatie: 2011
 - New England Journal of Medicine
- Orale directe Xa inhibitor
 - Apixaban vs. Warfarine
- Populatie
 - #18.201
 - CHADS₂ 2.1
- Regimen
 - 5mg/2.5mg 2dd1



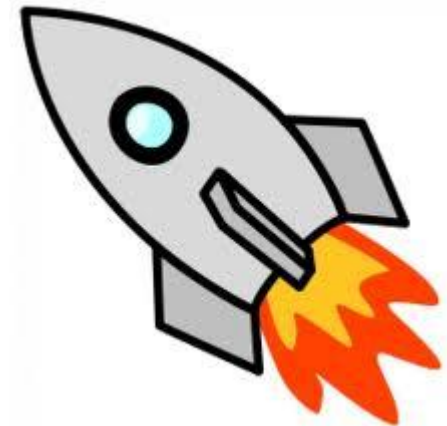
Toekomst – Aristotle

- Uitkomsten
 - Primair: Stroke en systemische embolien
 - Uitkomst: superieur
 - Veiligheid:
 - Superieur
 - Afname intracerebrale bloedingen
- Gerandomiseerde dubbelblinde dubbel dummy studie



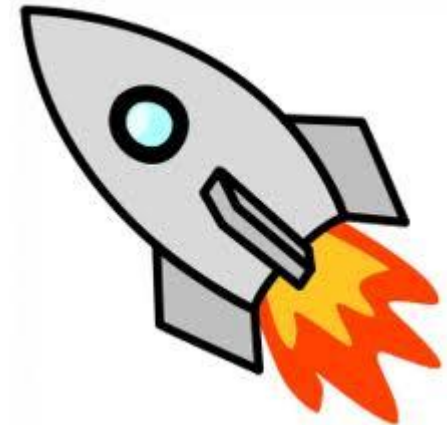
Toekomst – ROCKET AF

- Publicatie: 2011
 - New England Journal of Medicine
- Orale directe Xa inhibitor
 - Rivaroxaban vs. Warfarine
- Populatie
 - # 14.264
 - CHADS₂ 3.5
- Regimen
 - 20/15mg 1dd1



Toekomst – ROCKET AF

- Uitkomsten
 - Primair: Stroke en systemische embolien
 - Gelijk
 - Veiligheid
 - Gelijk
 - Afname intracerebrale bloedingen
- Gerandomiseerde dubbelblinde dubbel dummy studie





Toekomst – Wat zoeken we?

Eigenschap	VKA	Nieuwe entiteiten
Effectief		
Veilig	/	
Vaste dosering		
Oraal		
Voorspelbaar		
Reversibel		
Snelle werking		
Geen interacties (V&G)		/
Antidotum		/



Conclusies/discussie

- 2 nieuwe klassen antistolling
 - Tenminste even effectief als VKA
 - Tenminste even veilig als VKA
- Discussie
 - Couperen?
 - Controle/instellen?
 - Meer gemak dan VKA?
 - Impact op zorginfrastructuur?
 - Waar nog meer?



Science For A Better Life

Discussie

Couperen, meten?



Couperen VKA/NOAC

- VKA
 - Vitamine K
 - 4 Factoren
- NOAC
 - Farmacotherapeutisch Kompas → rVIIa
 - Eerenberg et al. Circulation september 2011 → 4 Stollingsfactoren Concentraat(Cofact®)
 - Ervaring mee (Ongepubliceerd)
 - Dialyseren



Metten/instellen VKA/NOAC

- Welke situatie?
- VKA
 - INR
- NOAC:
 - PT & aPTT verlengt (Beide afhankelijk van reagens)
 - dTT & Xa essay



Gemak? Zorgstructuur?

- Stelling:
 - NOAC bieden meer gemak dan VKA
- Stelling:
 - NOAC hebben een forse impact op zorginfrastructuur



Waar nog meer? –Indicatie gebieden

- Grootste deel: Beroerte preventie bij AF (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban)
- VTE preventie (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban)
- VTE behandeling (Rivaroxaban)
- Toekomst
 - ?



Science For A Better Life

Vragen?



Science For A Better Life

Dank

joep.huffman@bayer.com