

Nierfunctie: rivaroxaban

Clcr = creatinineklaring, PT = protrombinetijd, ACS = acuut coronair syndroom, CHZ= coronaire hartziekte, PAV = perifere arterieel vaatlijden, VTE = veneuze trombo-embolie, CVA = cerebrovasculair accident, DVT = diep-veneuze trombose, PE = pulmonale embolie .

Conclusie

Werkgroep 20 maart 2025: advies Clcr < 10 ml/min wordt voor preventie CVA en systemische embolie tgv AF 10 mg 1dd conform advies PICO-Cat en De Vriese 2015 (zie RA Hemodialyse) en bij behandeling en preventie recidief VTE en profylaxe VTE na kie- of heupvervangende operatie gebruik vermijden, omdat er genoeg andere opties zijn.

Overige opmerkingen

- Rivaroxaban heeft relatief grote therapeutische breedte, volgens de fabrikant is het veilig en effectief over 10-40 mg 1dd, wel meer bloedingen maar nog altijd acceptabel. Ook 5 mg 1dd is nog effectief. Gekozen voor 10 mg 1dd puur op basis van afweging safety/effectiviteit. Dosisafhankelijke effecten zijn remming van factor Xa-activiteit, beïnvloeding van de protrombinetijd (moet in seconden want de INR is alleen gekalibreerd/gevalideerd voor cumarines), verlenging van APTT en HepTest.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	20 maart 2025

Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Kubitza D ea. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. BJCP 2010;70:703-12. Zelfde getallen als SmPC.	3	Clcr 50-79 ml/min (n=8): t _{1/2} 1.05x, AUC 1.44x en C _{max} 1.28x verhoogd, Cl/F 32% afname; Clcr 30-49 ml/min (n=8): t _{1/2} 1.08x, AUC 1.52x en C _{max} 1.12x verhoogd, Cl/F 40% afname; Clcr < 30 ml/min (n=8): t _{1/2} 1.14x, AUC 1.64x en C _{max} 1.26x verhoogd, Cl/F 44% afname; tov gezonde personen met Clcr > 80 ml/min (n=8; t _{1/2} 8.3 uur). Toename werking factor Xa 1.5x, 1.9x en 2.0x; toename verlenging PT 1.3x, 2.2x en 2.4x; bij personen met Clcr 50-80 ml/min, 30-49 ml/min en 15-29 ml/min versus personen met normale nierfunctie. Personen kregen een enkele dosis rivaroxaban 10 mg oraal.	Auteurs: Rivaroxaban was well tolerated in all groups. The influence of renal function on rivaroxaban clearance was moderate, even in subjects with severe renal impairment.

SmPC Xarelto 12-9-2024 + EPAR	1	fase-I-studie: personen met normale nierfunctie versus personen met Clcr 50-80 ml/min, 30-49 ml/min en 15-29 ml/min: toename AUC rivaroxaban met factor 1.4, 1.5 en 1.6; toename werking factor Xa met factor 1.5, 1.9 en 2.0 toename verlenging PT met factor 1.3, 2.2 en 2.4 safety population study: 4657 personen, waarvan 0.5% (n=25) met Clcr < 30 ml/min en 6% (n=298) met Clcr 30-50 ml/min: aantal bloedingen groter bij Clcr < 30 ml/min, maar niet bij Clcr 30-40 ml/min De protrombinetijd (PT) wordt dosisafhankelijk beïnvloed en heeft een hoge correlatie met de plasmaconcentratie.	ACS, CHZ, PAV: Clcr 15-29 ml/min: voorzichtigheid is geboden Clcr < 15 ml/min: gebruik wordt niet aanbevolen Preventie VTE bij knie- of heupvervangende operatie: • Clcr ≥ 30 ml/min: geen dosisaanpassing nodig. • Clcr 15-29 ml/min: geen informatie. • Clcr < 15 ml/min: niet aanbevolen Preventie van CVA en systemische embolie: • Clcr 15-49 ml/min: 15 mg 1dd • Clcr <15 ml/min: niet aanbevolen Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van recidief DVT en PE: • Clcr 30-49 ml/min en Clcr 15 - 29 ml/min: 1^e 3 wk 2dd 15 mg. Daarna verlaging van 20 mg 1dd naar 15 mg 1dd alleen te worden overwogen als men het risico op bloedingen voor de patiënt hoger inschat dan het risico op recidief DVT en PE. • Clcr <15 ml/min: geen informatie.
-------------------------------	---	---	--

Overig
Opmerkingen

Veenhof H ea. Gebruik van DOACs bij CKD stadium 4 en 5. Data on file. 2023	PICO-Cat waarbij gekeken is naar het gebruik van DOACs bij patiënten met CKD stadium 4 en 5, in vergelijking met vitamine K-antagonisten (VKAs). De conclusies en aanbevelingen zijn gebaseerd op een uitgebreide literatuurstudie en analyse van nationale en internationale richtlijnen. De meeste gevonden onderzoeken zijn retrospectief en van wisselende kwaliteit, met enkele RCT's die onderpowered zijn. Sinds 2020 is er een toename in het aantal onderzoeken, maar veel richtlijnen hebben deze nieuwe data nog niet verwerkt. Uit deze PICO-Cat blijkt: - dat DOACs (rivaroxaban en apixaban) over het algemeen minder ernstige bloedingen veroorzaken dan VKAs bij zowel atriumfibrilleren (AF) als veneuze trombo-embolie (VTE). - er is beperkt bewijs is dat DOACs (rivaroxaban en apixaban) minder ischemische gebeurtenissen (zoals beroertes) veroorzaken dan VKAs bij de indicatie AF, - er is er zeer weinig bewijs dat dit ook geldt bij de indicatie VTE. - een belangrijk punt is dat de TTR bij CKD 5 patiënten meestal erg laag is, waarbij er vaker subtherapeutische INRs zijn dan supratherapeutische INRs. Als de TTR hoger is zijn
---	--

	er meer bloedingen bij VKAs dan bij DOACs. Dat past goed bij de theorie dat, bij een betere TTR met minder subtherapeutische INRs, er juist meer bloedingen te verwachten zijn bij VKAs. Apixaban en rivaroxaban zijn de meest onderzochte DOACs en lijken het meest aangewezen bij een eGFR < 30 ml/min. Een lichte voorkeur voor apixaban wordt uitgesproken vanwege de lagere renale klaring en betere uitkomsten in sommige studies. Bij patiënten met CKD stadium 4 wordt rivaroxaban voor de indicatie AF aanbevolen in een dosering van 1dd 15 mg. Voor patiënten met CKD stadium 5 wordt voor de indicatie AF een lagere dosering van 1dd 10 mg aanbevolen. Op basis van de literatuur kunnen DOACs overwogen worden bij patiënten met AF en CKD stadium 4 of 5. Apixaban wordt aanbevolen boven rivaroxaban op basis van enkele overwegingen. Voor de initiële behandeling van VTE is onvoldoende literatuur om te kunnen onderbouwen of behandeling met een DOAC net zo veilig of effectief is als VKAs of heparines. Hier kan geen aanbeveling voor worden gedaan. Er zijn aanwijzingen, maar er is geen overtuigend bewijs, dat voor de secundaire profylaxe na initiële behandeling van VTE rivaroxaban en apixaban een veilig alternatief zijn voor VKAs. Hierbij wordt aanbevolen om de dosering niet aan te passen op basis van nierfunctie conform de adviezen zoals hierboven bij AF zijn beschreven.
Girgis IG ea. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF. Pharmacometrics 2014; 54: 917-927.	PK en PK/PD model gemaakt op basis van data van ROCKET-AF trial. Data van 161 patiënten geselecteerd voor PK/PD-analyse. Een 1-compartiment model met eerste-orde absorptie beschreef de PK van rivaroxaban adequaat. Leeftijd, nierfunctie en vetvrije massa beïnvloedden het PK-model. Auteurs: These results are reinforced by the renal impairment subgroup efficacy and safety analysis of ROCKET AF; they support use of a 20 mg q.d. rivaroxaban dose in ROCKET AF for the patients with AF and normal or mildly impaired renal function, and the reduced 15 mg q.d. dose for the patients with AF and moderate renal impairment.

Zoektermen

Pubmed

Datum: 12-09-2024

Search #	Zoektermen
#1	("dabigatran"[Supplementary Concept] OR dabigatran[MeSH Terms] OR "dabigatran"[Title/Abstract] OR rivaroxaban[MeSH Terms] OR "rivaroxaban"[Supplementary Concept] OR "rivaroxaban"[Title/Abstract] OR "apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[Title/Abstract] OR "edoxaban"[Supplementary Concept] OR "edoxaban"[Title/Abstract] OR anticoagulants[MeSH Terms]) AND ("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Dysfunction"[Title/Abstract])