

Nierfunctie: apixaban

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, CKD = Chronic kidney disease, Scr = serumcreatinine, AF = atriumfibrilleren, VTE = veneuze trombo-embolie, ESRD = end stage renal disease, QD = once daily, BID = twice daily, PE = Primary Events

Conclusie

- Werkgroep 20 maart 2025: advies herzien
 - Risicofactoren (leeftijd en gewicht) opnemen in het advies. Het staat in de SmPC, en ook in studies zijn deze factoren meegenomen. Onverstandig om daarvan af te wijken.
 - In de SmPC wordt als risicofactor niet de nierfunctie maar een afkapwaarde voor serumcreatinine genoemd ($\geq 133 \mu\text{mol/l}$). Dit pragmatisch gelijkstellen aan een afkapgrens van 30 ml/min.
 - Bij de indicatie preventie van een CVA en systemische embolie ten gevolge AF: n.a.v. PICO-CAT alleen wanneer er sprake is van de risicofactoren gewicht $\leq 60 \text{ kg}$ en/of leeftijd ≥ 80 jaar adviseren om de dosering aan te passen.
 - Bij de overige indicaties het advies bij $< 10 \text{ ml/min}$ aanpassen naar "aanpassen van de dosering is niet nodig", analoog aan het advies voor deze indicaties bij de klaringsrange 10-30 ml/min.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	20 maart 2025

Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Chang M ea. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. J Clin Pharmacol. 2016;56:637-45.	3	Clcr 50-80 ml/min (n=10): t1/2 14.6 uur, Cl/F 23% afname, AUC 1.3x verhoogd; Clcr 30-50 ml/min (n=7): t1/2 17.6 uur, Cl/F 43% afname, AUC 1.8x verhoogd; Clcr < 30 ml/min (n=7): t1/2 17.3 uur, Cl/F 21% afname, AUC 1.3x verhoogd; toev patiënten met Clcr > 80 ml/min (n=8; t1/2 15.1 uur). Cmax was vergelijkbaar in de verschillende groepen. AUC gebaseerd op regressiemodel: Clcr 65 ml/min: 1.16x; Clcr 40 ml/min: 1.29x; Clcr 25 ml/min: 1.38x; Clcr 15 ml/min: 1.44x; toev Clcr 100 ml/min Patiënten kregen een enkele dosis apixaban 10 mg oraal.	Auteurs: Apixaban was well tolerated in this study. These results suggest that dose adjustment of apixaban is not required on the basis of renal function alone.

SmPC Eliquis 19-08-2024	0	Een toename van de blootstelling aan apixaban correleerde met een afname van de nierfunctie. Ten opzichte van normale nierfunctie was de AUC apixaban 16% hoger bij Clcr 51-80 ml/min, 29% hoger bij Clcr 30–50 ml/min en 44% hoger bij Clcr 15–29 ml/min. Toename AUC apixaban met 36% bij patiënten met ESRD in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie na 1-malig apixaban 5 mg toegediend direct na hemodialyse.	Een verminderde nierfunctie had geen invloed op de maximale concentratie van apixaban. Nierinsufficiëntie had geen duidelijk effect op het verband tussen de plasmaconcentratie van apixaban en de anti-FXa-activiteit. Advies: * bij Clcr 15-29 ml/min: - profylaxe VTE na knie- of heupvervangende operatie en behandeling VTE en preventie recidief VTE: voorzichtigheid - profylaxe van CVA en systemische embolie bij AF: dosering verlagen naar 2.5 mg 2x per dag * bij Clcr < 15 ml/min: gebruik wordt niet aangeraden; klinische ervaring ontbreekt. Profylaxe CVA/systemische embolie bij AF: patiënten met Scr ≥ 133 µmol/l in combinatie met leeftijd ≥ 80 jaar of lich.gewicht ≤ 60 kg: apixaban 2.5 mg 2dd
-------------------------	---	---	---

Overig
Opmerkingen

Eikelboom JW ea. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012; 21:429-35.	studie naar effectiviteit en veiligheid van apixaban bij 5595 patiënten met atrium fibrilleren waarvan 1697 (30%) met CKD stage III (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m2) en 70 (1%) met stage IV (eGFR 15-29 ml/min/1.73m2) Regime: apixaban 5 mg 2dd of 2.5 mg 2dd, of acetylsalicylzuur 81 mg of 324 mg/dag. Geen significant verschil in major bleeding bij CKD stage III patiënten op acetylsalicylzuur (2.2% per jaar) vs apixaban (2.5% per jaar) Criteria voor de lagere dosering apixaban: aanwezigheid van 2 van de volgende risicofactoren: Scr ≥ 133 µmol/l, leeftijd ≥ 80 jaar, lich.gewicht ≤ 60 kg apixaban 2.5 mg 2dd werd gebruikt door 12% van de patiënten met CKD stage III. Conclusie auteurs: Among stage III CKD patients, apixaban significantly reduced stroke relative to aspirin without a significant increase in major hemorrhage.
EPAR Eliquis	dose-response study CV185010: apixaban 5 and 10 QD and BID, 2.5 mg BID and 20 mg QD were compared to enoxaparin 30 mg BID or warfarin in patients undergoing knee surgery. Results: no significant dose response can be observed in the incidence of VTE/death, contrary to an obvious dose response for bleeding incidence. The dose choice appears to be limited to 2.5 bid and 5 mg QD, the only doses associated with lower bleeding incidences than enoxaparin. The incidence of death, or symptomatic PE appears sporadic,

with one case of symptomatic PE each in the apixaban 20 mg QD and 10 mg BID and 2 in the enoxaparin group, and one case of death in the apixaban 2.5 mg BID. 2.5 mg BID appears to be associated with a trend of better efficacy and lesser major bleeding events (0% vs 2.6% with the once daily administration of 5 mg) when exposure(AUC)-response is taken into account.

→ GIC: risico op bloeding neemt toe met de dosis (2.5% bij 5 mg/dag - 6% bij 10 mg/dag - 10% bij 20 mg/dag).

Zie staafdiagram.

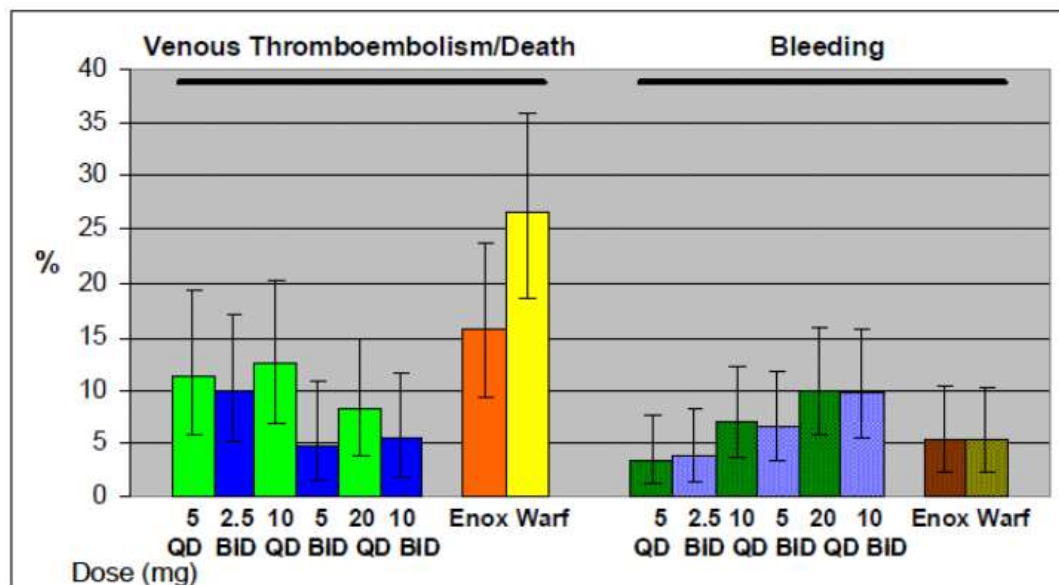
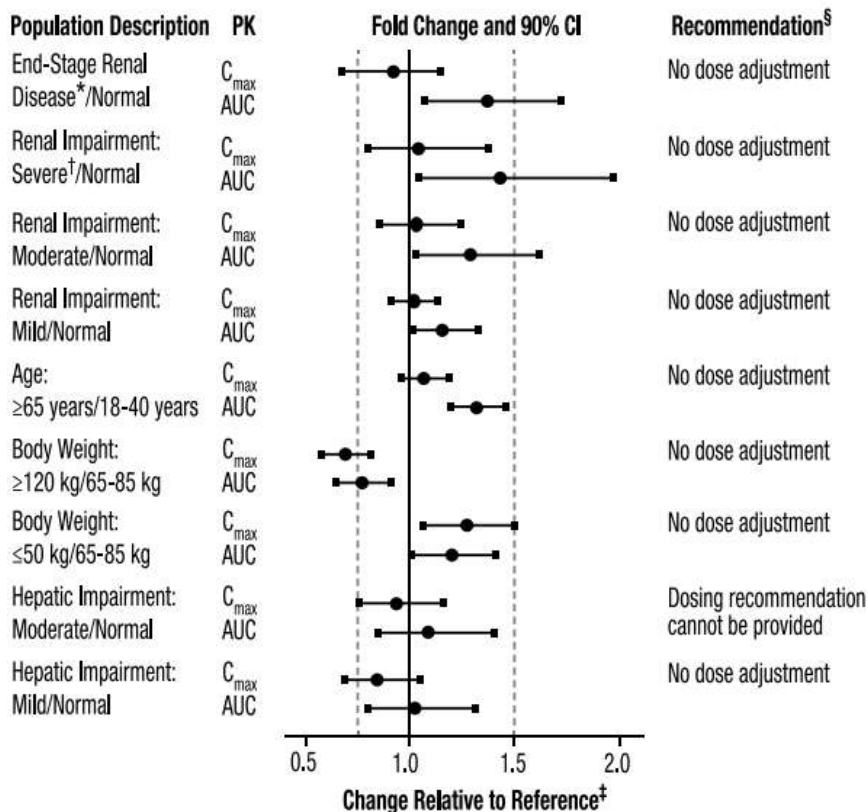


Figure E2: Summary of Primary Efficacy and Bleeding Results in CV185010

Amerikaanse
productinformatie
Eliquis 10-12-2021

Geen doseringsaanpassing aanbevolen bij personen met een verminderde nierfunctie (inclusief patiënten met ESRD), behalve bij personen met andere risicofactoren.

Figure 3: Effect of Specific Populations on the Pharmacokinetics of Apixaban


* ESRD subjects treated with intermittent hemodialysis; reported PK findings are following single dose of apixaban post hemodialysis.

† Results reflect CrCl of 15 mL/min based on regression analysis.

‡ Dashed vertical lines illustrate pharmacokinetic changes that were used to inform dosing recommendations.

§ No dose adjustment is recommended for nonvalvular atrial fibrillation patients unless at least 2 of the following patient characteristics (age greater than or equal to 80 years, body weight less than or equal to 60 kg, or serum creatinine greater than or equal to 1.5 mg/dL) are present.

The recommended dose of Eliquis is 2.5 mg twice daily in patients with any 2 of the following characteristics:

- age ≥80 years
- body weight ≤60 kg
- serum creatinine ≥1.5 mg/dL

Clinical efficacy and safety studies with Eliquis did not enroll patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis. In patients with ESRD maintained on intermittent hemodialysis, administration of Eliquis at the usually recommended dose will result in concentrations of apixaban and pharmacodynamic activity similar to those observed in the ARISTOTLE study. It is not known whether these concentrations will lead to similar stroke reduction and bleeding risk in patients with ESRD on dialysis as was seen in ARISTOTLE.

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 suprathérapeutische 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 en 5 wordt apixaban voor de indicatie AF aanbevolen in een dosering van 2dd 5 mg. Een dosisreductie naar 2dd 2,5 mg is alleen nodig bij patiënten die 60 kg of minder wegen en/of 80 jaar of ouder zijn.

Indien patiënten om andere redenen (bijv. lichaamsgewicht <60 kg en leeftijd >80 jaar) al een dosisreductie hebben is het waarschijnlijk niet noodzakelijk om (bij CKD 4/5 of ESRD) de dosering nóg verder te verlagen.

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.

Zoektermen

Pubmed

Datum: 12-9-2024

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])