

Dialyse hemodialyse: apixaban

AF = atriumfibrilleren, ESRD, = end-stage renal disease, HD = hemodialyse

Conclusie

Werkgroep 20 maart 2025: advies IHD analoog aan advies bij Clcr ≤ 30 ml/min, want volgt uit PICO-Cat, effect dialyse=Nee en vergelijkbare blootstelling gevonden door Pokorney 2022; CVVH blijft gebruik vermijden.

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	Ja	20 maart 2025

Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Wang X ea Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. J Clin Pharmacol 2016;56:628-36	3	Door 4 uur HD afname AUC met 14%, Cmax bij HD 13% lager bij 8 ESRDpatiënten die 1-malig oraal 5 mg apixaban kregen 2 uur voor start HD. In dialysaat 0,33 mg apixaban teruggevonden (6,7% van de toegediende dosis). T1/2 12,5 uur tijdens dialyse, t1/2 12,7 uur tussen dialyse (tov t1/2 20 uur bij 8 patiënten met normale nierfunctie). Eiwitbinding bij ESRD was vergelijkbaar met die bij normale nierfunctie.	
Poel T ea. Effect of conventional hemodialysis on the apixaban plasma concentration. Hemodial Int. 2024;28:72-76.	2	Door HD afname apixaban concentratie met 27% en afname anti-Xa spiegel met 21% bij 8 HD-patiënten die 2,5 mg apixaban 2dd kregen ter preventie van een CVA en systemische embolie ten gevolge van atriumfibrilleren en nadroparine 3800 IE ter ontstolling van het systeem. In de controlegroep werd geen verschil gezien in anti-Xa-spiegel voor en na dialyse.	Auteurs: this study shows that apixaban concentrations decrease during dialysis but remain within the expected exposure range. Thus, based on the current data in a limited group of patients, there is no need for dose adjustments of apixaban, and there might be no indication for further use of LMWH
Van den Bosch I ea. Apixaban in patients on haemodialysis: a single-dose pharmacokinetics study. Nephrol Dial Transplant 2021; 26:884-889	2	AUC0-48 bij gift pre-dialyse 48% (2,5 mg) en 26% (5 mg) lager dan bij gift post-dialyse. Cmax bij gift pre-dialyse 32% (2,5 mg) en 19% (5 mg) lager dan bij gift post-dialyse.	Auteurs: "exposure to apixaban in patients on maintenance haemodialysis is dependent not only on drug dose but also on timing of intake relative to the haemodialysis procedure."

		bij 24 patiënten op HD die eenmalig 2,5 mg of 5 mg apixaban kregen, 30 minuten voor of vlak na HD.	
Mavrakanas TA ea. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017;28:2241-2248.	2	Apixaban 2.5 mg 2dd: AUC 628 ng·uur/ml op dag 1 en 2054 ng·uur/ml op dag 8 (tov literatuur: 1661 ng h/ml); Cmax verhoogd van 45 ng/ml op dag 1 naar 132 ng/ml op dag 8 (tov literatuur: 123 ng/ml); T1/2: verhoogd van 5.9 uur op dag 1 naar 7,5 uur op dag 8. (tov literatuur: 12 uur (IM)) Apixaban 5 mg 2dd: op dag 8 AUC 6053 ng·uur/ml, Cmax 307 ng/ml, T1/2 17,4 uur. 4% van apixaban verwijderd na 4 uur HD op dag 9 tijdens steady state; start HD-sessie direct na gift 2.5 mg op dag 9, n=6. Bij HD-patiënten die 8 dagen 2.5 mg apixaban 2dd (n=7) of 8 dagen 5 mg apixaban 2dd kregen (n=5).	Auteurs: Apixaban 2.5 mg twice daily in patients on hemodialysis resulted in drug exposure comparable with that of the standard dose (5mg twice daily) in patients with preserved renal function and might be a reasonable alternative to warfarin for stroke prevention in patients on dialysis. Apixaban 5 mg twice daily led to supratherapeutic levels in patients on hemodialysis and should be avoided.

Overig
Opmerkingen

SmPC Eliquis 19-8-2024	Apixaban niet aangeraden bij Clcr < 15 ml/min of bij dialyse, wegens gebrek aan ervaring. HD verminderde apixaban-AUC met 14% bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie, bij 1-malige toediening van oraal 5 mg apixaban (studie Wang ea.)
Schietzel S. ea Apixaban dosing in hemodialysis - can drug level monitoring mitigate controversies? BMC Nephrol. 2024;25:338.	Retrospectieve studie met data van 24 HD-patiënten. Auteurs: "Our investigation provides evidence, that drug levels from hemodialysis patients taking 2.5 mg apixaban twice daily are approximately comparable to those from non-CKD populations taking the same reduced dose; but are lower compared to non-CKD populations taking the standard dose of 5 mg twice daily. Individual underdosing needs to be considered, with 2.5 mg twice daily and even more so with 2.5 mg once daily dosing. There is considerable inter- and intra-individual variability."
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, inclusief HD-patiënten, 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 en 5, waaronder HD-patiënten, 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.
Pokorney SD ea. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Circulation. 2022;146:1735-1745.	AUC0-12 bij steady state 2475 ng/ml.h voor 5 mg apixaban 2dd (n=43) en 1269 ng/ml.h voor 2,5 mg apixaban 2dd (n=20) bij 63 HD-patiënten met AF. De AUC0-12 in de 5 mg-groep verschilde niet van de AUC0-12 in de groepen 45-59 ml/min, 30-44 ml/min en 15-29 ml/min uit de ARISTOTLE studie. De AUC was significant hoger dan de AUC bij patiënten met normale nierfunctie (1374 ng/ml.h) uit de ARISTOTLE studie. Geen significant verschil in apixaban spiegels tussen patiënten met en zonder ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen. Auteurs: There was inadequate power to draw any conclusion regarding rates of major or clinically relevant nonmajor bleeding comparing apixaban and warfarin in patients with AF and end-stage kidney disease on hemodialysis. Clinically relevant bleeding events were ≈10-fold more frequent than stroke or systemic embolism among this population.

AF patiënten op HD met leeftijd ≥ 80 jaar of gewicht ≤ 60 kg of beide kregen 2.5 mg 2dd, de andere AF patiënten op HD kregen 5 mg 2dd

Zoektermen

Pubmed

Datum: 15-10-2024

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 dialysis[MeSH Terms] OR "Hemodialysis" [Title/Abstract])