

Nierfunctie: edoxaban

AF= atriumfibrilleren, Clcr = creatinineklaring

Conclusie

Werkgroep 20 maart 2025: advies bij Clcr < 10 ml/min wordt 15 mg 1dd onder andere o.b.v. Yin 2014, Koretsune 2015 en Shimizu 2017.

Overige opmerkingen

- Vraag aan fabrikant: is de studie van Yin ea meegewogen bij de totstandkoming van het advies in het SmPC Lixiana. Yin ea adviseren dosisverlaging pas vanaf Clcr < 30 ml/min. Antwoord fabrikant: resultaten van de 30 mg dosering in patiënten met Clcr 30-50 ml/min tijdens de twee grote Fase III studies (ENGAGE-AF-TIMI-48, NEJM 2013, 369 :2093-2104, 21.105 patënten; Hokusai-VTE, NEJM 2013, 369 :1406-1415, 8.292 patiënten) hebben aangetoond dat de werkzaamheid behouden werd en dat er zelfs een voordeel te zien werd qua veiligheid (Ruff et al, Lancet 2016). De analyse van Yin ea is gebaseerd op vrij gelimiteerde studies ten opzichte van het totaal aantal patiënten en hun kenmerken (o.a. etniciteit) vergeleken met de Fase III studies.

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

Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Koretsune Y ea. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. Circ J 2015;79:1486-95.	4	groep 1: edoxaban 15 mg/dag (Clcr 15-30 ml/min, n=50); groep 2: edoxaban 30 mg/dag (Clcr ≥ 50 ml/min, n=22); groep 3: edoxaban 60 mg/dag (Clcr ≥ 50 ml/min, n=21). Mediane edoxabanspiegel (dalspiegel in week 2) in groep 1 significant hoger (17.4 ng/ml) dan in groep 2 (9.7 ng/ml), en vergelijkbaar met die in groep 3 (18.2 ng/ml). Gemiddelde protrombinetijd (PT) in groep 1 lag tussen die van groep 2 en groep 3 in. Effectiviteit en risico op bloedingen was vergelijkbaar tussen alle 3 groepen. Fase III-studie met Japanse patiënten met AF op edoxaban gedurende 12 weken.	Auteurs: The results of the present short-term study suggest that edoxaban 15mg once daily does not increase the risk of bleeding in patients with severe renal impairment and non-valvular AF and provides similar safety, plasma concentration, and biomarker profiles as that observed in patients with normal renal function or mild renal impairment who receive either edoxaban 30 or 60 mg once daily.
Yin OQ ea. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients	4	Creatinine clearance was a significant covariate on renal clearance. Model-predicted steady state C_{min} was slightly higher, but AUC was comparable for patients who had	Gepoolde data van 11 klinische studies

with non-valvular atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:1339-51. doi: 10.1007/s00228-014-1736-4.		severe renal impairment and received edoxaban 15 mg once daily (QD) versus patients who had normal renal function or mild renal impairment and received edoxaban 30 mg QD. According to the final population PK model, typical edoxaban CL/F values were predicted to be 28.3, 25.1, 21.9, and 19.5 L/h, respectively, for subjects with normal renal function or with mild, moderate, or severe renal impairment, in study 7, whereas the non-compartmental analysis showed corresponding mean CL/F values of 34.8 L/h (95 % confidence interval (CI) 28.1–40.7), 24.2 L/h (95 % CI 19.7–29.6), 18.9 L/h (95 % CI 15.3–23.3), and 17.9 L/h (95 % CI: 14.6–22.1), respectively. Similarly, for subjects in study 8, model-predicted CL/F value was in agreement with that from the non-compartmental analysis (median CL/F 19.2 vs 22.2 L/h).	Analysis results supported a 50% dose reduction scheme for subjects with severe renal impairment.
Ruff CT ea. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Lancet 2015;385: 2288-95.	3	afname blootstelling edoxaban met 29%, resp. 35% na halveren edoxabandosering naar 30 mg/dag, resp. 15 mg/dag. Afname anti-FXa-activiteit met 25%, resp. 20%. Met de lagere dosering werd de werkzaamheid van edoxaban op het voorkomen van beroerte en embolie bij patiënten met atriumfibrilleren behouden.	Edoxaban 60 mg/dag (n=5251); dosering verlaagd naar 30 mg/dag (n=1784) Edoxaban 30 mg/dag (n=5249); dosering verlaagd naar 15 mg/dag (n=1785) Criteria voor verlagen dosering: Clcr 30-50 ml/min (60%), lich.gewicht ≤ 60 kg (30%), comedicaatie met Pg-p-remmer
SmPC Lixiana 10-1-2024	3	toV normale nierfunctie AUC edoxaban verhoogd met 32% bij Clcr 50-80 ml/min, met 74% bij Clcr 30-50 ml/min en met 72% bij Clcr < 30 ml/min (zonder dialyse). Bij verminderde nierfunctie wijzigt het metabolietenprofiel en wordt een grotere kwantiteit van actieve metabolieten gevormd.	bij Clcr 15-50 ml/min: 30 mg 1x per dag bij Clcr < 15 ml/min of dialysepatiënten: gebruik niet aangeraden

Overig

Opmerkingen

Veenhof H ea. Gebruik van DOACs	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).
------------------------------------	--

bij CKD stadium 4 en 5. Data on file. 2023	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. Over apixaban en rivaroxaban zijn de meeste onderzoeken te vinden. Er zijn minder onderzoeken gepubliceerd met dabigatran en bijna geen met edoxaban. Hierom is het aan te raden om bij patiënten met CKD stadium 4 en 5 niet voor edoxaban te kiezen.																		
Shimizu T. ea. Population Pharmacokinetics of Edoxaban in Japanese Atrial Fibrillation Patients With Severe Renal Impairment. Clinical Pharmacology in Drug Development 2017;6:484–491.	PopPK model analyse van edoxaban bij Japanse patiënten met Clcr < 30 ml/min. Dosis van 15 mg 1dd biedt vergelijkbare blootstelling als 30 mg 1dd bij patiënten met Clcr ≥ 50 ml/min. Modelvoorspellingen bevestigen dat de dosis van 15 mg geschikt is voor patiënten met Clcr < 30 ml/min met vergelijkbare veiligheid en werkzaamheid als hogere doses bij patiënten met betere nierfunctie.																		
Salazar DE ea. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2012;107:925–36.	Exposure-response analysis in patients with NVAF: significante toename incidentie bloedingen bij toenemende edoxaban exposure; de associate is het sterkst met steady-state Cmin. Clinical trial simulations of bleeding incidence were used to select 30 mg and 60 mg 1dd edoxaban as the treatment regimens in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. <table><thead><tr><th>Dosing Regimen</th><th>Bleeding incidence (%)</th><th>Ratio (edoxaban/warfarin)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Edoxaban 30 mg od</td><td>6.25</td><td>0.83</td></tr><tr><td>Edoxaban 60 mg od</td><td>7.5</td><td>0.82</td></tr><tr><td>Edoxaban 30 mg bid</td><td>12.5</td><td>1.49</td></tr><tr><td>Edoxaban 60 mg bid</td><td>19.2</td><td>2.15</td></tr><tr><td>Warfarin</td><td>10.0</td><td>1.00</td></tr></tbody></table> Figure 1: Bleeding (major, non-major clinically relevant and minor) rates by dosing regimen relative to warfarin bleeding rate observed in the phase II study in patients with atrial fibrillation. For the same total daily dose of 60 mg edoxaban, higher bleeding incidence was observed for the 30 mg bid compared with the 60 mg od dose regimen.	Dosing Regimen	Bleeding incidence (%)	Ratio (edoxaban/warfarin)	Edoxaban 30 mg od	6.25	0.83	Edoxaban 60 mg od	7.5	0.82	Edoxaban 30 mg bid	12.5	1.49	Edoxaban 60 mg bid	19.2	2.15	Warfarin	10.0	1.00
Dosing Regimen	Bleeding incidence (%)	Ratio (edoxaban/warfarin)																	
Edoxaban 30 mg od	6.25	0.83																	
Edoxaban 60 mg od	7.5	0.82																	
Edoxaban 30 mg bid	12.5	1.49																	
Edoxaban 60 mg bid	19.2	2.15																	
Warfarin	10.0	1.00																	

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])