

## Indicatie

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de geneesmiddelengroep van augustus 2016 wordt **apixaban** door Ephor als middel voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen geadviseerd als minstens net zo effectief en veilig als vitamine-K antagonist (VKAs). (1) Een keuze voor apixaban kan in overleg met de patiënt worden gemaakt op basis van de individuele kenmerken en wensen van de patiënt, bijvoorbeeld wel of geen regelmatige INR-controle.

Apixaban is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan. Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd  $\geq$  75 jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II).

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen. (2)

Apixaban is sinds 2011 internationaal in de handel. Apixaban remt stollingsfactor Xa.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde patiënten is zeer groot.

### Effectiviteit:

**Veneuze trombose:** apixaban is niet inferieur ten opzichte van warfarine bij de oudere patiënt in de preventie van een recidief veneuze trombose. (3,4)

**Beroerte/systemische embolie:** het risico op een beroerte of systemische embolie bij oudere patiënten die apixaban gebruiken is gelijk aan conventionele therapie. Ter preventie van trombo-embolieën bij atriumfibrilleren bij ouderen (75 jaar en ouder) geeft apixaban in vergelijking met warfarine een significante vermindering op het optreden van beroerte of systemische embolie. (3)

**Bijwerkingen:** apixaban is voor patiënten van 75 jaar en ouder minstens zo veilig in vergelijking met de controle (warfarine/ aspirine, enoxaparine) en geeft mogelijk minder bloedingen. De meeste gegevens zijn op basis van data van klinische trials. De vraag is of dit in de dagelijkse praktijk ook zo is.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddel(groepen).

**Farmacokinetiek:** Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren.

**Dosering:** geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht. Dosisaanpassing tot 2,5 mg tweemaal daags is nodig bij een creatinineklaring 15-29 ml/min in combinatie met een leeftijd  $\geq$  80 jaar of een lichaamsgewicht  $\leq$  60 kg. (2)

**Gebruiksgemak:** Dosering is 2x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten 65-75 zijn er geïncludeerd: >4800 patiënten.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: 4306 patiënten.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 3612 mannen en 2509 vrouwen.

≥75 jaar: 2843 mannen en 3253 vrouwen

## **Effectiviteit**

### **Veneuze trombose:**

Apixaban is niet inferieur in vergelijking met de controle (enoxaparine, gevolgd door warfarine of warfarine gecombineerd met aspirine) bij patiënten >75 jaar in de preventie van recidief veneuze trombose (OR 0,50 95% BI 0,21-1,20).(3,4)

Apixaban is bij ouderen niet inferieur in de preventie van veneuze trombose vergeleken met de warfarine/aspirine combinatie (OR 0,49 95% BI 0,22-1,10).(5)

### **Beroerte/systemische embolie**

Het risico op een beroerte of systemische embolie bij patiënten >75 jaar die apixaban gebruiken is niet inferieur aan de warfarine/aspirine combinatie (OR 0,49 95% BI 0,22-1,10).

Ter preventie van trombo-embolieën bij atriumfibrilleren bij ouderen (75 jaar en ouder) geeft apixaban in vergelijking met warfarine voor een significante vermindering (OR 0,70 95% BI 0,52-0,93) op het optreden van beroerte of systemische embolie.(3)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

#### **Veneuze trombose**

- Er moeten 53 patiënten met apixaban behandeld worden gedurende 12 maanden, om 1 event meer te voorkomen dan met enoxaparine/warfarine.(4)
- Er moeten 13 patiënten behandeld worden met apixaban gedurende 1,8 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan met warfarine/aspirine.(5)

#### **Beroerte/systemische embolie**

- Er moeten 50 patiënten behandeld worden met apixaban gedurende 1,8 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan met warfarine/aspirine.(5)
- Er moeten 83 patiënten behandeld worden met apixaban gedurende 1,8 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan met warfarine.(3)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Voor veneuze trombose is de time to benefit 12 maanden of minder. De time to benefit voor de preventie van beroerte/ systemische embolie kan al bij ongeveer 1 jaar worden bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Apixaban geeft bij patiënten >75 jaar minder ernstige bloedingen (OR 0,63 95% BI 0,51-0,77) in vergelijking met enoxaparine/warfarine.(3,4)

Bij ouderen is er voor apixaban een significante vermindering in vergelijking met warfarine in risico op intracraniale bloedingen (OR 0,38 95% BI 0,24–0,59), klinisch relevante bloedingen (OR 0,64 95% BI 0,54-0,76) en gastro-intestinale bloedingen (HR 0,51 95% BI 0,37-0,70) in vergelijking met warfarine.(3,6)

Het risico op dodelijke bloedingen is niet significant verschillend voor apixaban in vergelijking met warfarine (OR 0,80 95% BI 0,22-2,94).(3)

### **Number needed to harm**

Er moeten 48 patiënten met apixaban behandeld worden gedurende meer dan 1,8 jaar, om 1 schadelijk event (ernstige of klinisch relevante bloedingen) minder te veroorzaken dan met warfarine/aspirine.

### **Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Ja, er zijn 12 studies gepland.

EUSPAS 15478

Real World Evaluation of Venous Thromboembolism (VTE): Analysis of Electronic Health Record Data (studieperiode 2016-2017)

EUSPAS 20053

Medical Need of Non-vitamin K Oral Anti-coagulant Reversal in Japan: Epidemiological Assessment of Emergency Surgery, Trauma and Fracture, using Large Scale Claims Database (studieperiode 2017).

EUSPAS 13470

Evaluation of Anticoagulation Outcomes among Elderly NVAf Patients Treated by Apixaban and Warfarin in the Humana Database (studieperiode 2016-2017).

EUSPAS 18323

Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and Phenprocoumon in patients with atrial fibrillation – effectiveness analyses added (studieperiode 2017).

EUSPAS 18970

Real-world Comparisons of Stroke, Major Bleeding, Myocardial Infarction, Acute Limb Ischemia and Death among Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Diagnosed With Coronary Artery Disease/Peripheral Arterial Disease who Initiated Oral Anticoagulation Therapies (studieperiode 2017).

EUSPAS 14786

Post-Authorisation Safety Study (PASS) of the Utilisation Patterns of Apixaban in Denmark (studieperiode 2016-2017).

EUSPAS 17684

Oral Anticoagulant Use in Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation: Analysis of Electronic Medical Record Data (studieperiode 2017).

EUSPAS 11897

Voluntary PASS non interventional study: Retrospective Observational Study of VKA and Novel Oral Anticoagulants in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation (studieperiode 2015-2017).

EUSPAS 16392

Treatment Patterns of newly initiated oral anticoagulants on Japanese non-vascular atrial fibrillation patients using a Japanese claims database (studieperiode 2016).

EUSPAS 11521

Benefit and risk of AntiThrombotic Treatments after Orthopaedic Surgery in real-life settings: a cohort study in the SNIIRAM claims and hospitalisation database (studieperiode 2016).

EUSPAS 8611

A retrospective nationwide register study to characterize and compare non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients in Norway treated with novel oral anticoagulants (NOACs) and warfarin on drug utilization patterns, discontinuation and bleeding complication rates (studieperiode 2015).

EUSPAS 6616

REal-life aNticoaGulants bEnefit-risk in atrial fibrillation in France (studieperiode 2014).

### **Anticholinerge effecten**

Nee.

### **Delier**

Nee.

### **Duizeligheid**

Nee.

### **Valneiging en/of motorische functie**

Duizeligheid kan optreden als gevolg van een bloeding. Op theoretische gronden zou hierdoor het valrisico kunnen worden verhoogd.

### **Sedatieve effecten**

Nee.

### **Orthostatische effecten**

Nee.

### **Invloed op voedselinname**

Wanneer apixaban wordt gebruikt ter voorkoming van trombo-embolieën, was een vaak (0,1-10%) voorkomende bijwerking misselijkheid.

Inname met voedsel heeft geen effect op de AUC of Cmax van apixaban 10 mg. Apixaban kan daarom met en zonder voedsel worden ingenomen.

### **Hemostase**

Een hogere leeftijd kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Toediening van apixaban dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt. Er is geen antidotum beschikbaar.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Nee.

### **Cognitie**

Apixaban heeft soms (0,1-1%) als bijwerking een bloeding in de hersenen. Dit kan invloed hebben op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

### **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Apixaban is voor patiënten van 75 jaar en ouder minstens zo veilig in vergelijking met de controle (warfarine/ aspirine, enoxaparine) en geeft mogelijk minder bloedingen. De meeste gegevens zijn op basis van data van klinische trials. De vraag is of dit in de dagelijkse praktijk ook zo is.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

De werking van apixaban kan worden versterkt of verzwakt door verschillende middelen. Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddel(groepen). Als gevolg van verhoogd bloedingsrisico is gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid geboden bij plaatjesaggregatieremmers en NSAID's.

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (P-gp), zoals azolen, antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir).

Gelijktijdige toediening van apixaban met rifampicine, een sterke inductor van zowel CYP3A4 als Pgp, leidde tot een afname van ongeveer 54% en 42% in respectievelijk de gemiddelde AUC en de gemiddelde Cmax van apixaban.

Het gelijktijdige gebruik van apixaban met andere sterke CYP3A4-en P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van apixaban maar er is geen dosisaanpassing nodig.

## **Farmacokinetiek**

Apixaban heeft meerdere eliminatieroutes. Apixaban wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4/5, met geringe bijdragen van CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 en 2J2. Apixaban is een substraat van P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

Ongeveer 25% wordt teruggevonden als metabolieten, het merendeel in de feces; ongeveer 27% wordt renaal geklaard. Apixaban heeft een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 12 uur.

**Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren.

**Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 50%.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Ja.

## **Dosis**

Behandeling DVT of PE: 10mg 2dd gedurende de eerste 7 dagen gevolgd door 5 mg 2dd.  
Preventie herhaalde DVT/PE na afronden van 6 maanden behandeling: 2,5 mg 2dd.

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Milde tot matige nierinsufficiëntie: geen dosisaanpassing.

Creatinineklaring van 15 - 29 ml/min: voor preventie en behandeling DVT en PE in combinatie met >80 jaar of lichaamsgewicht <60kg: dosis verlagen naar 2,5mg 2dd. Voor preventie beroerte/SE dosis verlagen naar 2,5mg 2dd.

Bij creatinineklaring <10 ml/min: gebruik apixaban niet aangeraden.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Gecontra-indiceerd bij leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico. Bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh C) wordt apixaban niet aangeraden.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Dosis tweemaal daags, orale tabletten. Fijnmalen is toegestaan.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Toediening van apixaban met aspirine kan een verhoogd risico op bloedingen veroorzaken. Voor patiënten van 80 jaar en ouder is een aangepaste dosering van toepassing.

## **Stop informatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Apixaban kan abrupt worden gestopt. Rebound activiteit met risico op trombose is beschreven voor warfarine.(7,8) Een antidotum is geregistreerd in 2017.

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1348/antistolling-vka-en-noacs-versie-2-ephor-augustus-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter apixaban:  
[https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0\\_DO MAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,110712](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO MAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,110712)
3. Sharma M, Cornelius VR., Patel JP., Davies JG., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2015;132:194-204.
4. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2014;12:21.
5. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. 2014; 62:857-864.
6. Yao, X., Abraham, N. S., Sangaralingham, L. R., Bellolio, M. F., McBane, R. D., Shah, N. D., & Noseworthy, P. A. (2016). Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 5(6), e003725.
7. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.
8. Baglin T P, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Society for Haematology* 2005;132:277-85.