

Edoxaban B01AF03

Indicatie

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

Standpunt Ephor

In het rapport over de geneesmiddelengroep van augustus 2016 wordt **edoxaban** door Ephor als middel voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen geadviseerd als minstens net zo effectief en veilig als vitamine-K antagonisten (VKAs).(1)

Edoxaban is geregistreerd voor de preventie van een cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met minimaal één risicofactor zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd \geq 75 jaar, diabetes mellitus, een eerder CVA of eerdere TIA.

Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE) en preventie van recidief DVT en PE bij volwassen patiënten.(2)

Edoxaban is zeer recent op de markt, zodat de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet voldoende bekend zijn.

Veneuze trombose

Bij patiënten van 75 jaar en ouder met atriumfibrilleren geeft edoxaban een significante vermindering van recidief veneuze trombose in vergelijking met patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken (0,50, 95% BI 0,27-0,94).(3,4)

Beroerte of systemische embolie

Edoxaban is niet inferieur ten opzichte van warfarine bij de oudere patiënt in de preventie van beroerte of systemische embolie (edoxaban 30 mg: OR 1,12 95% BI 0,90-1,39; edoxaban 60 mg OR 0,81 95% BI 0,65-1,03).(3,5)

Edoxaban geeft bij ouderen een significante afname in het risico op intracraniale, ernstige en dodelijke bloedingen en bij de lage dosis GI-bloedingen in vergelijking met warfarine. Bij de hogere dosis is een significant grotere kans op GI-bloedingen.

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht. Bij matige nierfunctiestoornis is een aanpassing in de aanbevolen dosering nodig. Bij ernstige nierinsufficiëntie is het gebruik gecontra-indiceerd.

De tabletten moeten eenmaal daags in vaste dosering in zijn geheel worden doorgeslikt. Ten opzichte van de vitamine-K-antagonisten is een voordeel een gunstiger interactieprofiel en het niet noodzakelijk zijn van INR controles.

Een keuze voor edoxaban 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.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 5654 patiënten.(3)

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: 560 patiënten. (3,4)

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: niet bekend.

≥75 jaar: niet bekend.

Effectiviteit

Veneuze trombose

Bij patiënten met atriumfibrilleren die edoxaban gebruiken in vergelijking met patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, toont een subgroep analyse van patiënten van 75 jaar en ouder een significante vermindering van recidief veneuze trombose (0,50, 95% BI 0,27-0,94).(3,4)

Beroerte of systemische embolie

Edoxaban is niet inferieur ten opzichte van warfarine bij de oudere patiënt in de preventie van beroerte of systemische embolie (edoxaban 30 mg: OR 1,12 95% BI 0,90-1,39; edoxaban 60 mg OR 0,81 95% BI 0,65-1,03).(3)

In een subgroep analyse bij ouderen ≥ 75 jaar kwam bij het gebruik van edoxaban of warfarine beroerte/systemische embolie min of meer vergelijkbaar voor (hogere dosis HR 0,83 95% BI 0,66-1,04).(5) Bij het hogere dosis regime kregen patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl van ≤ 50 mL/min met Cockcroft-Gault formule), een gewicht ≤ 60 kg en sterke Pgp-remmers een dosis van 30 mg in plaats van 60 mg.

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

Ter preventie van veneuze trombose:

Er moeten 42 patiënten behandeld worden met edoxaban gedurende 3, 6 of 12 maanden, om 1 event meer te voorkomen dan een behandeling met warfarine.

Ter preventie van een beroerte/systemische embolie:

- 30 mg: er moeten 143 patiënten behandeld worden met edoxaban gedurende 2,8 jaar, om 1 event minder te voorkomen dan een behandeling met warfarine .
- 60 mg: er moeten 100 patiënten behandeld worden met edoxaban gedurende 2,8 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan een behandeling met warfarine

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

De time to benefit voor edoxaban is 24 maanden of korter.

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.

In de klinische onderzoeken werden bloedingen van slijmvliezen en anemie vaker gezien tijdens langdurige behandeling met edoxaban in vergelijking met behandeling met VKA.

Number needed to harm

Er moeten 38 patiënten met edoxaban (30 mg en 60 mg) behandeld worden gedurende meer dan 8,2 maanden, om 1 schadelijk event (ernstige en klinisch relevante minder ernstige bloeding) minder te veroorzaken dan met warfarine.

Er moeten 63 patiënten met edoxaban (60 mg) behandeld worden gedurende meer dan 2,8 maanden, om 1 schadelijk event (ernstige bloeding) minder te veroorzaken dan met warfarine.

Er moeten 21 patiënten met edoxaban (30 mg) behandeld worden gedurende meer dan 2,8 jaar, om 1 schadelijk event (ernstige bloeding) minder te veroorzaken dan met warfarine.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, er is een studie gepland:

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).

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

Misselijkheid is een vaak (0.1-10%) voorkomende bijwerking.

Hemostase

Edoxaban verhoogt het risico op bloeding en kan ernstige, mogelijk fatale bloeding veroorzaken.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Zelden (<0,1%) is als bijwerking pericardhemorragie waargenomen.

Cognitie

Soms (0.1-1%) kan een bloeding in de hersenen optreden.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

In de trials is edoxaban voor patiënten van 75 jaar en ouder minstens zo veilig in vergelijking met warfarine. Er zijn significante minder intracraniale, ernstige en dodelijke bloedingen en bij de lage dosis GI-bloedingen in vergelijking met warfarine. Bij de hogere dosis is een significant grotere kans op GI-bloedingen.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

De werking van edoxaban kan worden versterkt of verzwakt door 10-15 geneesmiddelen(groepen). Het interactiepotentieel wordt beoordeeld als middelgroot.

Gelijktijdig gebruik van edoxaban met geneesmiddelen die van invloed zijn op hemostase, zoals antistollingsmiddelen, antibloedplaatjesmiddelen en NSAIDs, kan het risico op bloeding verhogen.

Edoxaban is een substraat voor de P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-remmers (ciclosporine, dronedarone, erytromycine, ketoconazol, kinidine of verapamil) geeft verhoogde plasmaconcentraties van edoxaban. Dosisverlaging tot eenmaal daags 30 mg is nodig.

Gelijktijdige toediening van edoxaban met de P-gp-inductor rifampicine leidde tot een afname van de gemiddelde AUC-waarde voor edoxaban en een kortere halfwaardetijd. Gelijktijdige gebruik van edoxaban met andere P-gp-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Stollingsstoornissen, hersenbloedingen (CVA), hemodialyse, dialyse peritoneaal, ulcus pepticum, porfyrie, hypertensie.

Farmacokinetiek

Edoxaban wordt gemetaboliseerd via hydrolyse, conjugatie of oxidatie door CYP 3A4/5. Edoxaban is een substraat voor P-gp. Eliminatie voor 35% met de urine (onveranderd), overig door metabolisme en gal-/intestinale uitscheiding. De eliminatiehalfwaardetijd is 10-14 uur.

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

Nee.

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 62%.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Ja.

Dosis

De aanbevolen dosering edoxaban is 60mg 1dd. Bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15 - 50 ml/min) is de aanbevolen dosis eenmaal daags 30 mg. Het gebruik van edoxaban wordt niet aangeraden voor patiënten met terminale nierziekte (creatinineklaring <15 ml/min) of dialysepatiënten.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Edoxaban is gecontra-indiceerd bij leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant risico op bloedingen.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis eenmaal daags, oraal. 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?

De bijsluiter vermeld voor ouderen dat bij de toediening van edoxaban geen dosisverlaging is vereist.

Stop informatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Edoxaban kan abrupt worden gestopt. Rebound activiteit met risico op trombose is beschreven voor warfarine.(6,7) Een antidotum is geregistreerd in 2017. Stop met de VKA en start met edoxaban wanneer de internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 2,5$ is. Meer informatie over switchen is in de SmPC aanwezig.

Stoppen voor een chirurgische ingreep en andere interventies: wanneer moet worden gestopt met anticoagulatie voor het verminderen van het risico op bloeding bij een chirurgische ingreep of andere procedures, dient zo snel mogelijk en bij voorkeur ten minste 24 uur vóór de procedure te worden gestopt met edoxaban.

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1348/antistolling-vka-en-noacs-versie-2-ephor-augustus-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiters edoxaban: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,115145
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. Kato, E.T., Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Koretsune, Y., Yamashita, T., Kiss, R. G., Lanz, H. (2016). Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Association*. 2016; 5:5.
6. 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.
7. 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.