

Indicatie

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen

Standpunt Ephor

In het rapport over de geneesmiddelengroep van augustus 2016 wordt **rivaroxaban** 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 rivaroxaban 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.

Rivaroxaban is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangingsoperatie hebben ondergaan. Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar, diabetes mellitus, een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA). Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen.(2)

Rivaroxaban is sinds 2017 in de handel. Rivaroxaban remt stollingsfactor Xa.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde patiënten is groot.

Effectiviteit:

Veneuze trombose

Rivaroxaban is niet inferieur is ten opzichte van enoxaparine gevolgd door warfarine bij de oudere patiënt (>75 jaar) in de preventie van recidive veneuze trombose (OR 0,62 95% BI 0,33-1,18).(3,4)

Beroerte of systemische embolie

Rivaroxaban is statisch significant beter (OR 0,55 95% BI 0,35-0,87) ten opzichte van conventionele therapie in de preventie van een beroerte of systemische embolie.(5) Rivaroxaban is niet statistisch significant verschillend van conventionele therapie in de preventie van beroerte of systemische embolie bij de behandeling van atriumfibrilleren (OR 0,80 95% BI 0,63-1,02).(3,5)

Bijwerkingen: rivaroxaban is minstens zo veilig voor patiënten van 75 jaar in ouder in de preventie van ernstige en klinisch relevante minder ernstige bloedingen in vergelijking met de controle (enoxaparine/ warfarine/ acenocoumarol/placebo). Voor gastro-intestinale bloedingen zijn er wisselende bevindingen.(4,5)

Interactiepotentieel: groot met 10-15 geneesmiddel(groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij oudere patiënten.

Dosering: geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht. Bij ernstige nierinsufficiëntie is het gebruik gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. Rivaroxaban 2,5 mg en 10 mg tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden. Rivaroxaban 15 mg en 20 mg moeten met voedsel worden ingenomen. Fijnmalen mag.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 3780 patiënten inclusief controle.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: 2456 patiënten.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 7532 mannen en 6177 vrouwen.

≥75 jaar: 5283 mannen en 5967 vrouwen.

Effectiviteit

Veneuze trombose

Rivaroxaban is niet inferieur is ten opzichte van enoxaparine gevolgd door warfarine bij de oudere patiënt (>75 jaar) in de preventie van recidive veneuze trombose (OR 0,62 95% BI 0,33-1,18).(3,4)

Er is geen leeftijdsafhankelijke toename aangetoond voor het terugkeren van een veneuze trombose bij de patiënten die rivaroxaban gebruiken.

Beroerte of systemische embolie

Rivaroxaban is statistisch significant beter (OR 0,55 95% BI 0,35-0,87) ten opzichte van conventionele therapie in de preventie van een beroerte of systemische embolie.(5)

Rivaroxaban is niet statistisch significant verschillend van conventionele therapie in de preventie van beroerte of systemische embolie bij de behandeling van atriumfibrilleren (AF) (OR 0,80 95% BI 0,63-1,02).(3,5)

Retrospectieve studie

Retrospectief werd bij 1204 patiënten met AF, gemiddelde leeftijd: 75 (70-81) jaar, onderzoek gedaan naar het risico op beroerte/TIA/systemische embolie. Bij patiënten die rivaroxaban 15 mg (n= 384) kregen trad vaker een event op (2,7/100 patiëntjaren 95%BI 1,6-4,2) dan bij patiënten die rivaroxaban 20 mg (n=820) kregen (1,25/100 patiëntjaren 95% BI 0,8-1,9).(6)

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

Ter preventie van veneuze trombose:

- Er moeten 71 patiënten behandeld worden met rivaroxaban 20 mg gedurende 3 tot 12 maanden, om 1 event meer te voorkomen, dan met behandeling van enoxaparine gevolgd door warfarine of acenocoumarol.

Ter preventie systemische embolie/beroerte:

- Er moeten 125 patiënten met atriumfibrilleren behandeld worden gedurende 1,9 jaar, om 1 event meer te voorkomen dan met warfarine.

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

De time to benefit voor rivaroxaban is in de preventie van veneuze trombose 6 tot 12 maanden. In de preventie van beroerte/ systemische embolie is de time to benefit voor rivaroxaban 1,9 jaar.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Er is geen leeftijdsafhankelijke toename aangetoond voor het terugkeren van een veneuze trombose bij de patiënten die rivaroxaban gebruiken.(3,4)

Bijwerkingen en veiligheid

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

Veneuze trombose

Gepoolde trials, tonen bij rivaroxaban een significante vermindering in ernstige bloedingen aan (RR 0,27, 95% CI 0,13-0,59).(4)

Beroerte of systemische embolie

Het gebruik van rivaroxaban door patiënten van 75 jaar en ouder ter preventie van beroerte of systemische embolie, zorgde niet voor meer ernstige bloedingen of klinisch relevante bloedingen in vergelijking met conventionele therapie (OR 1,18 95% BI 0,64-2,19).(5)

Rivaroxaban is minstens zo veilig voor patiënten van 75 jaar in ouder in de preventie van ernstige en klinisch relevante minder ernstige bloedingen in vergelijking met de controle (enoxaparine/ warfarine/ acenocoumarol/placebo).

Het risico op gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met atriumfibrilleren is vergelijkbaar voor rivaroxaban en warfarine (aHR 0,93 95% BI 0,69-1,25).(7) In een andere cohortstudie in de praktijk is rivaroxaban geassocieerd met een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (HR 1,21 95% BI 1,02-1,43) in vergelijking met warfarine.(8)

Number needed to harm

Er moeten 30-167 patiënten met rivaroxaban behandeld worden gedurende 3 tot 12 maanden, om 1 ernstige bloeding minder te veroorzaken dan met de controle warfarine/ enoxaparine.(3,4)

Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Het risico op bloedingen neemt toe met de leeftijd, zowel voor rivaroxaban als warfarine (< 65 jaar, 65-74 en > 75 jaar). Het risico op ernstige bloedingen voor patiënten jonger dan 75 jaar (HR 0,96 95% BI 0,78-1,19) is vergelijkbaar met patiënten van 75 jaar en ouder (HR 1,11 95% BI 0,92-1,34). Het risico op intracraniale bloedingen is statistisch significant lager voor patiënten onder de 75 jaar (HR 0,54 95% BI 0,33-0,89) in vergelijking met patiënten van 75 jaar en ouder (HR 0,80 95% BI 0,50-1,28).(9)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, er zijn 10 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 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 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 15755

Real-world comparative effectiveness of stroke prevention in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban vs. vitamin k antagonists (studieperiode 2016-2017).

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

Ja.

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

Een vaak (0,1-10%) voorkomende bijwerking is abdominale en gastro-intestinale pijn, misselijkheid, braken. Soms (0,1-1%) komt de bijwerking droge mond voor.

Hemostase

Hematomen komen vaak (1-10%) voor bij het gebruik van rivaroxaban. Daarnaast treden bloedingen na heup- of knie vervangende op. Anemie trad bij ongeveer 5,9% en 2,1% van de patiënten op.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Een te snelle hartslag (tachycardie) is soms (0,1-1%) waargenomen.

Cognitie

Soms (0,1-1%) kan een bloeding in de hersenen optreden.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Rivaroxaban is voor patiënten van 75 jaar en ouder minstens zo veilig in vergelijking met conventionele therapie (warfarine/ enoxaparine/ placebo).

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Het interactiepotentieel met 10-15 geneesmiddel(groepen) wordt beoordeeld als groot.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4- en P-gp-remmers bijv. azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) wordt niet aanbevolen. De werkzame bestanddelen van deze middelen kunnen de plasmaconcentraties van rivaroxaban in klinisch relevante mate verhogen (gemiddeld met een factor 2,6). Dronedarone moet vermeden worden, vanwege de beperkte beschikbaarheid van klinische gegevens.

Gelijktijdig behandeling met anticoagulantia, NSAID's en trombocytenuitremmers verhoogt het risico op bloedingen.

Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren moet worden vermeden.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Stollingsstoornissen, hersenbloedingen (CVA), ulcus pepticum, porfyrie, hypertensie.

Farmacokinetiek

Rivaroxaban wordt gemetaboliseerd via CYP3A4, CYP2J2 en een CYP-onafhankelijke mechanismen. Rivaroxaban is een substraat is van de P-gp. Eliminatie van rivaroxaban uit plasma vindt bij oudere mensen plaats met terminale halfwaardetijden van 11-13 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?

Rivaroxaban heeft een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 7-11 uur.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Ja.

Dosis

Preventie CVA/SE, behandeling en preventie recidiverende DVT en PE: 15-20 mg 1dd.
Preventie VTE bij orthopedische chirurgie: 10mg 1dd.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Milde tot matige nierinsufficiëntie: geen dosisaanpassing.
Bij creatinine klaring <15 ml/min: gebruik rivaroxaban niet aangeraden.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Gecontra-indiceerd bij een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico, waaronder cirrotische patiënten met Child-Pugh B en C.

- patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost.* 2016;115:5
7. Chang H.Y, Zhou M, Tang W. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:1585.
 8. 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.
 9. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP. Factors Associated With Major Bleeding Events Insights From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63:9.
 10. 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.
 11. 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.