

Indicatie

- Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerder CVA of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd \geq 75 jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse \geq II).
- Behandeling van diep-veneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen.(1,2)
- Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan. Deze indicatie wordt niet besproken in deze monografie.

Start criterium (START-NL 2020)

Cumarine of DOAC bij chronisch atriumfibrilleren; uitzondering: mannen van 65-75 jaar zonder cardiovasculaire comorbiditeit.(3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Apixaban wordt door Ephor als middel van voorkeur voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen geadviseerd op basis van aangetoonde effectiviteit bij ouderen, en een gunstiger veiligheidsprofiel in vergelijking met vitamine-K antagonisten (VKAs) en andere Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOACs). Daarnaast heeft apixaban een kleiner interactiepotentieel dan VKAs en is het gebruiksgemak groter omdat de patiënt niet meer gecontroleerd hoeft te worden door de trombosedienst.

Indien een kwetsbare oudere patiënt met atriumfibrilleren reeds goed ingesteld is op VKAs adviseert Ephor niet zonder meer te switchen naar **apixaban** omdat in onderzoeksverband gevonden is dat dit kan zorgen voor een toename in het risico op bloedingen.(4) Natuurlijk kunt u samen met patiënt of vertegenwoordiger beslissen om wel te switchen, bv. als de VKA slecht in te stellen is of het gebruiksgemak zwaar weegt.

NB: De appteksten van de DOACs edoxaban en dabigatran zijn nog niet gereviseerd (voor het laatst in 2020), dus Ephor advies t.a.v. deze twee middelen is verouderd.

Dosering: Dosering afhankelijk van de indicatie; tweemaal daags 2,5 tot 5mg. Bij profylaxe of behandeling van VTE hoeft de dosering niet aangepast te worden aan de nierfunctie. Bij preventie van een CVA en systemische embolie tgv nvAF moet bij een eGFR 10-30ml/min de dosering worden aangepast naar 2dd 2,5mg.

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd alleen. In geval van preventie CVA/systemische embolie bij nvAF is dosisaanpassing tot 2,5 mg tweemaal daags nodig bij minstens twee van de volgende eigenschappen: een leeftijd \geq 80 jaar, een lichaamsgewicht \leq 60 kg, of een serumcreatinine \geq 133 micromol/l.(1,2)

Gebruiksgemak: Dosering is 2x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen.(1)

Stopinformatie: Apixaban kan abrupt worden gestopt. Het antidotum andexanet alfa is op voorwaarden geregistreerd in 2019.(5,6)

PCC (protrombinecomplex concentraat) kan worden toegediend bij levensbedreigende en niet levensbedreigende (maar wel ernstige) bloedingen. In de praktijk wordt nog vaak PCC gebruikt. Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient

apixaban minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt. Indien het bij een spoedoperatie niet mogelijk is om 12 uur te wachten na de inname van apixaban kan PCC worden toegediend.

Ervaring: Het aantal in RCTs bestudeerde patiënten is voor zowel patiënten 65-70 als >70 jaar met n>5000 zeer groot.

Effectiviteit:

Veneuze trombose:

Apixaban heeft bewezen effectiviteit bij ouderen en een gunstiger bijwerkingsprofiel t.o.v. enoxaparine/warfarine.(7,8)

Preventie van CVA/systemische embolie bij nvAF:

In verschillende systematische reviews en meta-analyses is gevonden dat DOACs effectiever zijn dan VKAs en een lager bloedingsrisico geven bij ouderen. Binnen de DOACs heeft apixaban een gunstig bijwerkingsprofiel (apixaban geeft o.a. een lager risico op gastro-intestinale bloedingen).(9-15)

Het risico op bloedingen bij DOAC gebruik neemt mogelijk toe bij ouderen in vergelijking met de jongere populatie.(12)

In een RCT bij kwetsbare ouderen is gevonden dat wanneer patiënten goed ingesteld waren op een VKA en daarna switchten naar een DOAC het bloedingsrisico toenam.(4)

Bijwerkingen: Anemie. Bloedingen waaronder hematoom, maagdarmbloeding, neusbloeding, hematurie. Misselijkheid. Kneuzing. Verhoogde waarde in bloed van γ -GT.(1,2)

Interactiepotentieel: Groot met 10-20 geneesmiddel(groepen).(1,2,16)

Farmacokinetiek: Oudere patiënten (boven 65 jaar) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten, met gemiddelde AUC-waarden die ongeveer 32% hoger waren.(1)

Uitgebreide tekst

Dosis

Preventie VTE bij heup-/knieoperatie: 2,5 mg tweemaal daags.

Preventie CVA/systemische embolie bij nvAF: 5 mg tweemaal daags.

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.

Geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd alleen. In geval van preventie CVA/systemische embolie bij nvAF is dosisaanpassing tot 2,5 mg tweemaal daags nodig bij minstens twee van de volgende eigenschappen: een leeftijd \geq 80 jaar, een lichaamsgewicht \leq 60 kg, of een serumcreatinine \geq 133 micromol/l.(1,2)

Start een protonpompremmer (PPI) voor maagbescherming (1dd20 mg omeprazol; pantoprazol of esomeprazol) bij gebruik van DOAC/vit.K antagonist bij:

- Gelijktijdig gebruik van klassiek NSAID én nog 1 andere risicofactor zoals leeftijd 60-70; ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes; (\geq 70 jaar is een PPI bij gebruik van NSAID al geïndiceerd) hooggedoseerd NSAID.

- Leeftijd ≥ 70 jaar én gebruik van laag gedoseerde salicylaten of COX-2 selectieve NSAID's.

Overweeg een PPI bij meerdere risicofactoren, zoals ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, andere risicomedicatie (antitromboticum, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon, spironolacton) en ernstige comorbiditeit (invaliderende artritis, hartfalen, diabetes).(17)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons? Niet bekend.(1,2)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Milde tot matige nierinsufficiëntie: in geval van preventie CVA/systemische embolie bij nvAF is dosisaanpassing tot 2,5 mg tweemaal daags nodig bij minstens twee van de volgende eigenschappen: een leeftijd ≥ 80 jaar, een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, of een serumcreatinine ≥ 133 micromol/l.

Creatinineklaring van 15 - 29 ml/min: Voor de indicatie preventie van CVA of systemische embolie bij nvAF: dosis verlagen naar 2,5mg 2dd. Voor de overige indicaties wordt dosisverlaging niet geadviseerd, het advies is om apixaban met voorzichtigheid te gebruiken.(16)

Bij creatinineklaring < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan: gebruik apixaban niet aangeraden.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Gecontra-indiceerd bij leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en klinisch relevant bloedingsrisico. Het middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie.

Bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child Pugh C) wordt apixaban niet aangeraden.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis tweemaal daags 2,5 of 5 mg, orale tabletten, inname met of zonder voedsel.

Fijnmalen is toegestaan en apixaban mag opgelost worden in water, 5% glucose in water, appelsap of worden gemengd met appelmoes en onmiddellijk oraal worden toegediend.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stop informatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Apixaban kan abrupt worden gestopt. Het antidotum andexanet alfa is op voorwaarden geregistreerd in 2019. Het effect van andexanet alfa werd bestudeerd bij 352 patiënten op veiligheid en bij 167 patiënten op effectiviteit. De anti-fXa-activiteit is bestudeerd bij vrijwilligers en bij patiënten met levensbedreigende bloedingen voor apixaban en rivaroxaban. Het anticoagulerende effect werd binnen 2 minuten teniet gedaan.

PCC (protrombinecomplex concentraat) kan worden toegediend bij levensbedreigende en niet levensbedreigende (maar wel ernstige) bloedingen. Als een invasieve ingreep of chirurgische interventie nodig is, dient apixaban minimaal 12 uur vóór de interventie te worden gestopt. Indien het bij een

spoedoperatie niet mogelijk is om 12 uur te wachten na de inname van apixaban kan PCC worden toegediend(5,6,18)

STOP criteria potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten (3):

- Stop combinatie van NSAID met DOAC.
- Stop direct werkend oraal anticoagulans (DOAC): bij verhoogd risico op bloedingen (bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of recente relevante spontane bloeding; bij verlopen indicatie (≥ 3 maanden bij een 1e episode van secundaire DVT; ≥ 6 maanden bij een 1e episode van ongecompliceerde DVT).
- Stop combinatie trombocytenaggregatieremmer met DOAC: bij patiënten met chronisch atriumfibrilleren, uitgezonderd patiënten met recente coronaire stentplaatsing (< 12 maanden); bij patiënten met stabiele coronaire, cerebrovasculaire of perifere arteriële symptomen.
- Stop combinatie van antitrombotica: >12 maanden P2Y12-remmer met DOAC; $>1-6$ maanden drievoudige combinatie van antitrombotica, bijv. acetylsalicylzuur, clopidogrel met DOAC).

Aanbevelingen kennisdocument minderen en stoppen medicatie (Anticoagulantia) (19):

Overweeg stoppen anticoagulans bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties en/of tijdelijke indicatie.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten 65-75 zijn er geïncludeerd: zeer groot aantal (>5000).

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: zeer groot aantal (>5000).

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-databank 2023)

65-74 jaar: 32.222 mannen en 21.128 vrouwen.

≥ 75 jaar: 54.628 mannen en 55.415 vrouwen.

Apixaban is sinds 2011 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Veneuze trombose:

In een subgroep-analyse van patiënten ≥ 75 jaar ($n=768$, gem. leeftijd onbekend) met DVT werd de effectiviteit en veiligheid van apixaban in vergelijking met enoxaparine/warfarine onderzocht. Er werd een trend gevonden richting betere effectiviteit bij apixaban dan bij enoxaparine/warfarine (RR 0.50, 95%CI: 0.21-1.20), het verschil was echter niet statistisch significant. (7,8)

Het risico op een ernstige bloeding was significant lager in de apixaban groep in vergelijking met de enoxaparine/warfarine groep (RR 0.23, 95%CI: 0.08-0.65).(8)

Preventie CVA/systemische embolie bij AF:

In een systematische review met netwerk analyse (53 studies, $n=$ niet vermeld, gem. leeftijd 82.0-92.9) werd effectiviteit en veiligheid van DOACs en VKAs onderzocht in patiënten van ≥ 80 jaar met AF.

Eerst werd een meta-analyse uitgevoerd voor de vergelijking van DOACs met VKAs. Het risico op CVA/SE was significant lager bij DOACs (RR 0.85, 95%CI: 0.73-0.99). Voor de

uitkomst ernstige bloeding werd geen significant verschil gevonden in RCTs (RR 0.86, 95%CI: 0.61–1.22), echter werd er in observationele studies wel een significante risicoreductie voor DOACs gevonden (RR 0.88, 95%CI: 0.79– 0.99). Gecombineerd bleef het risico op ernstige bloeding significant verlaagd (RR 0.88, 95%CI: 0.79–0.98). Voor de secundaire uitkomsten werd gevonden dat DOACs een significant lager risico geven op intracraniale bloedingen dan VKAs (RR 0.38, 95%CI: 0.28–0.52). Er werden geen significante verschillen gevonden voor de uitkomsten gastro-intestinale bloeding (RR 1.01, 95%CI: 0.49–2.07) en (alle oorzaken) mortaliteit (RR 1.08, 95%CI: 0.92–1.27) wanneer de resultaten van de RCTs geanalyseerd werden. Desalniettemin werd er wel een significant lager risico op (alle oorzaken) mortaliteit voor DOACs gevonden wanneer de observationele studies hiermee gecombineerd werden (RR 0.85, 95%CI: 0.75–0.96). Voor de subgroep-analyses van ≥ 85 en ≥ 90 jaar kwamen de resultaten overeen voor de uitkomsten CVA/SE, intracraniale- en gastro-intestinale bloeding.

Er werd ook een meta-analyse uitgevoerd voor de vergelijking van antitrombotische therapie vs. geen therapie/placebo. Voor de uitkomsten CVA/SE en ernstige bloeding werd eerst alleen naar de 9 RCTs gekeken om allocation bias te voorkomen. De vergelijking tussen alle anticoagulantia (dabigatran: RR 0.25, 95%CI: 0.12-0.49; apixaban: RR 0.27, 95%CI: 0.13-0.58; rivaroxaban RR 0.33, 95%CI: 0.15-0.70; edoxaban: RR 0.34, 95%CI: 0.15-0.61; VKAs: RR 0.36, 95%CI: 0.19-0.67) en placebo liet zien dat alle anticoagulantia een significant lager risico gaven op CVA/SE. Het relatieve risico op ernstige bloeding was hoger voor alle behandelingen in vergelijking met placebo. In vergelijking met elkaar gaven edoxaban (RR 1.87, 95%CI: 0.77–4.53) en apixaban (RR 2.40, 95%CI: 0.79–7.27) een lager risico op ernstige bloeding dan de andere antitrombotica (dabigatran: RR 4.14, 95%CI: 1.45–11.88; rivaroxaban: RR 3.98, 95%CI: 1.32–12.02, VKAs: RR 3.31, 95%CI: 1.25–8.76), dit verschil was echter niet statistisch significant. Wanneer de resultaten van zowel RCTs als observationele studies meegenomen werden gaven alle behandelopties een significante reductie in risico op CVA/SE, terwijl geen van de behandelingen statistisch significante verschillen gaven voor ernstige bloeding. (9)

In een pairwise en network meta-analyse (38 studies waarvan 9 RCT, 29 observationeel; n=1.022.908, gem. leeftijd niet vermeld) werd de effectiviteit en veiligheid onderzocht in patiënten van ≥ 75 jaar met AF die VKAs of DOACs gebruikten. Het risico op CVA/SE was significant lager voor apixaban (HR 0.61, 95% CI 0.52 - 0.70), dabigatran (HR 0.86, 95% CI 0.73 - 0.99), en rivaroxaban (HR 0.86, 95% CI 0.75 - 0.98) in vergelijking met warfarine. Het risico op CVA/SE was significant lager voor apixaban in vergelijking met rivaroxaban (HR 0.70, 95% CI 0.59 - 0.84) en dabigatran (HR 0.71, 95% CI 0.58 - 0.86). Het risico op ernstige bloedingen was significant lager voor apixaban in vergelijking met warfarine (HR 0.65, 95% CI 0.55 - 0.76) en ook in vergelijking met respectievelijk rivaroxaban (HR 0.61, 95% CI 0.51 - 0.72), en dabigatran (HR 0.70, 95% CI 0.59 - 0.84). Er was geen significant verschil in effect van de verschillende DOACs op de uitkomst bloeding CVA. Het risico op mortaliteit in vergelijking met warfarine was significant lager voor dabigatran (HR 0.77, 95%CI 66 - 97) en edoxaban (HR 0.56, 95%CI 0.48 - 0.86), maar niet voor rivaroxaban (HR 0.81, 95%CI 0.57 - 1.14) en apixaban (HR 0.83, 95%CI 0.41 - 1.67). Het risico op intracraniale bloeding was significant lager voor apixaban (HR 0.49, 95% CI 0.34 - 0.71), dabigatran (HR 0.42, 95% CI 0.33 - 0.51), edoxaban (HR 0.36, 95% CI 0.19 - 0.68), en rivaroxaban (HR 0.57, 95% CI 0.45 - 0.72) in vergelijking met warfarine. Het risico op gastro-intestinale bloedingen was significant lager voor apixaban in vergelijking met dabigatran (HR 0.45, 95% CI 0.26 - 0.77), rivaroxaban (HR 0.50, 95% CI 0.29 - 0.87), en warfarine (HR 0.56, 95% CI 0.33 - 0.96).(10)

In een netwerk meta-analyse van 7 RCTs (n=79003, gem. leeftijd niet vermeld) is de effectiviteit en veiligheid van DOACs in oudere patiënten (≥ 75 jaar) met AF onderzocht. Tussen de DOACs werd geen statistisch significant verschil gevonden in het risico op CVA/SE. In vergelijking met VKA was er ook geen significant verschil.

Er waren geen significante verschillen in ernstige bloedingen tussen de verschillende DOACs en VKA. Er was wel een trend (niet significant) van een lager risico op ernstige bloeding bij apixaban (RR 0.64, 95% CI: 0.35–1.17) en edoxaban (RR 0.74 95% CI: 0.51–1.07) in vergelijking met VKA.

Dabigatran (RR 0.41, 95% CI: 0.28–0.61), apixaban (RR 0.34, 95% CI: 0.20–0.57) en edoxaban (RR 0.36, 95% CI: 0.26–0.49) hadden een significant lager risico op intracranieële bloeding dan VKA, rivaroxaban had een vergelijkbaar risico (RR 0.80, 95% CI: 0.50–1.28). Apixaban had een significant lager risico op alle bloedingsincidenten dan VKA (RR 0.73, 95% CI: 0.62–0.88).

Daarnaast werden factor IIa (dabigatran) en Xa inhibitors (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) met elkaar vergeleken. Zowel factor IIa- (RR 0.76, 95% CI: 0.57–1.02) als Xa inhibitors (RR 0.85, 95% CI: 0.72–1.01) gaven een niet-significante verlaging in het risico op CVA/SE in vergelijking met VKA. Er was geen significant verschil tussen IIa en Xa inhibitors en VKA op de uitkomsten ernstige bloeding en bloeding in het algemeen. Er was wel een significante reductie in het risico op intracranieële bloeding voor zowel IIa- (RR 0.41, 95% CI: 0.23–0.72) als Xa inhibitors (RR 0.43, 95% CI: 0.30–0.63) in vergelijking met VKA.

Subgroepanalyse van patiënten ≥ 80 jaar met betrekking tot ernstige bloedingen gaf de volgende resultaten. Dabigatran, apixaban, edoxaban en VKA hadden een vergelijkbaar risico op ernstige bloeding. Factor Xa inhibitors gaven een lager risico op ernstige bloedingen dan VKAs (RR 0.72, 95% CI: 0.54–0.97) en lager risico dan factor IIa inhibitors (RR 0.58, 95% CI: 0.35–0.99), er was geen significant verschil in risico op ernstige bloeding tussen VKA en IIa inhibitors.(11)

In een systematische review en meta-analyse van RCTs werd de veiligheid van DOACs in oudere patiënten (≥ 65 jaar, gem. Leeftijd 70 jaar, n = 63,374) met AF onderzocht. Apixaban is bestudeerd in 2 RCTs en werd hierin vergeleken met warfarine en acetylsalicylzuur. DOACs verlagen waarschijnlijk mortaliteit in ouderen met AF (HR 0.89, 95%CI 0.77 - 1.02, niet significant) in vergelijking met VKAs. Daarnaast werd gevonden dat apixaban het risico op ziekenhuisopnames significant verlaagd (HR 0.84, 95%CI 0.76 - 0.93) in vergelijking met warfarine en aspirine. Als laatste komt uit subgroep analyses in de hele oude populatie (≥ 85 jaar) een mogelijk verhoogd risico op ernstige of klinisch relevante bloedingen bij het gebruik van DOACs (statistische analyse ontbreekt). (12)

In een sub-analyse van patiënten met nvAF werden DOACs vergeleken met warfarine en andere DOACs op het eindpunt: winst in event-vrije (geen CVA/systemische embolie of ernstige bloeding) tijd na 12 maanden follow-up. De populatie bestond uit 466,991 patiënten (167,413 warfarine; 108,852 apixaban (gem. leeftijd 76.1 jaar, 48.6% vrouw); 37,724 dabigatran; 153,002 rivaroxaban). Event-vrije tijdwinst voor apixaban vs. warfarine was 101 dagen (CI95%: 78-124) voor CVA/SE en 116 (CI95%: 103-130) dagen voor ernstige bloedingen.(13)

In een RCT is onderzocht of het wenselijk was om kwetsbare ouderen (Groningen Frailty Indicator (GFI) score ≥ 3 en ≥ 75 jaar oud, gem. leeftijd 83 jaar, SD 5.1, 38.6% vrouw) om te zetten van VKAs naar DOACs (n=662) of te continueren met VKA (n=661). Het wisselen van VKA naar DOAC gaf een significante toename in het risico op bloedingen (HR 1.69, 95%CI: 1.23-2.32) in het eerste jaar. Subgroep analyses gaven geen zichtbaar verschil in uitkomst voor geslacht, leeftijd, GFI score, of nierfunctie. In post-hoc, niet

gerandomiseerde subgroepanalyse van de verschillende DOACs werden verschillen gevonden. De primaire uitkomst kwam overeen voor rivaroxaban (HR 1.95, 95%CI: 1.36-2.79) en apixaban (HR 2.17, 95%CI 1.28-3.68), maar er werd een lagere uitkomst gevonden voor edoxaban (HR 1.10, 95%CI: 0.57-2.13). Voor de secundaire uitkomsten werd ook gekeken naar de soort bloedingen die aanwezig waren. De toename in ernstige bloedingen was niet-significant, maar die van klinisch relevante niet ernstige bloedingen was wel significant (HR 1.77, 95%CI: 1.24-2.52). Er werd ook gekeken naar het risico op trombo-embolische events. De omzetting van VKA naar DOAC gaf geen significant verschil in risico op (alle oorzaken) trombo-embolische events.(4)

In een nationaal cohortonderzoek uit België bij patiënten met AF werd gekeken naar de impact van kwetsbaarheid bij patiënten (gem. leeftijd 85.7 jaar, SD 5.6, 66.3% vrouw, n=71638) op de effectiviteit en veiligheid van DOACs en VKAs in vergelijking met niet-kwetsbare patiënten (gem. leeftijd 70.8 jaar, SD 9.5, 40.1% vrouw, n=182.840). Kwetsbaarheid werd beoordeeld met de Claims-Based Frailty Indicator (CFI). Kwetsbaarheid verhoogde het risico op (alle oorzaken) mortaliteit (aHR 1.48, 95%CI: 1.43-1.54), maar niet op trombo-embolieën of bloedingen. In de kwetsbare patiëntengroep gaven DOACs in vergelijking met VKAs een significant lager risico op CVA of SE (aHR 0.77, 95%CI: 0.70-0.86). Het risico op CVA/SE was in vergelijking met VKAs significant lager voor dabigatran (aHR 0.84, 95%CI: 0.73-0.98), rivaroxaban (aHR 0.83, 95%CI: 0.74-0.93) en apixaban (aHR 0.75, 95%CI: 0.66-0.86), maar niet voor edoxaban (aHR 0.84, 95%CI: 0.60-1.19). Het risico op CVA was significant lager voor rivaroxaban (aHR 0.79, 95%CI: 0.68-0.91) en apixaban (aHR 0.71, 95%CI: 0.60-0.85), maar niet voor dabigatran (aHR 0.95, 95%CI: 0.79-1.13) en edoxaban (aHR 0.79, 95%CI: 0.50-1.25). Er werden geen significante verschillen gevonden in risico op CVA/SE en herseninfarct tussen apixaban en de verschillende DOACs.

DOACs gaven in vergelijking met VKAs ook een lager risico op alle oorzaken mortaliteit (aHR 0.88, 95%CI: 0.84-0.92), intracranieële bloeding (aHR 0.78, 95%CI: 0.66-0.91), een vergelijkbaar risico op ernstige bloedingen (aHR 1.01, 95%CI: 0.93-1.09) en een significant hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (aHR 1.19, 95%CI: 1.06-1.33). In vergelijking met VKAs was het risico op ernstige bloeding significant lager voor apixaban (aHR 0.84, 95%CI: 0.76-0.93), niet significant verschillend met edoxaban (aHR 0.91, 95%CI: 0.73-1.14), maar significant hoger met dabigatran (aHR 1.16, 95%CI: 1.03-1.30) en rivaroxaban (aHR 1.11, 95%CI: 1.02-1.21). Het risico op intracranieële bloeding in vergelijking met VKAs was significant lager voor apixaban (aHR 0.76, 95%CI: 0.62-0.93), maar niet-significant lager voor rivaroxaban (aHR, 0.85, 95%CI: 0.71-1.01), dabigatran (aHR 0.93, 95%CI: 0.74-1.17) en edoxaban (aHR 0.78, 95%CI: 0.45-1.36). Dabigatran (aHR 1.46, 95%CI: 1.25-1.71) en rivaroxaban (aHR 1.33, 95%CI: 1.18-1.50) gaven een significant hoger risico op gastro-intestinale bloeding in vergelijking met VKA, voor apixaban (aHR 0.91, 95%CI: 0.79-1.04) en edoxaban (aHR 1.11, 95%CI: 0.82-1.51) was dit niet significant verschillend.

Dabigatran (aHR 0.91, 95%CI: 0.86-0.97) en edoxaban (aHR 0.85, 95%CI: 0.77-0.94) gaven een significant lager risico op (alle oorzaken) mortaliteit in vergelijking met rivaroxaban, terwijl apixaban een hoger risico hierop gaf in vergelijking met dabigatran (aHR 1.18, 95%CI: 1.10-1.26) en edoxaban (aHR 1.20, 95%CI: 1.11-1.30). Apixaban gaf een significant lager risico op ernstige bloeding in vergelijking met dabigatran (aHR 0.72, 95%CI: 0.65-0.80), rivaroxaban (aHR 0.78, 95%CI: 0.72-0.84), en edoxaban (aHR 0.74, 95%CI: 0.65-0.84), dit kwam mogelijk voort uit een significant lager risico op gastro-intestinale bloeding wanneer apixaban werd vergeleken met dabigatran (aHR 0.63, 95%CI: 0.55-0.72), rivaroxaban (aHR 0.68, 95%CI: 0.62-0.76), en edoxaban (aHR 0.64, 95%CI: 0.54-0.76). Het risico op intracranieële bloeding was vergelijkbaar tussen de verschillende DOACs.

Er werden ook een subgroepanalyses uitgevoerd tussen kwetsbare patiënten van <85 en ≥85 jaar voor de verschillende eindpunten. Effectiviteit en veiligheid oogden vergelijkbaar in deze groepen. Uitzonderingen waren dat in patiënten van <85 jaar oud geen significante verschillen werden gevonden in het risico op ernstige bloeding bij het gebruik van dabigatran (aHR 1.02, 95%CI: 0.86–1.21) en rivaroxaban (aHR 1.09, 95%CI: 0.96–1.24) in vergelijking met VKAs en ook niet bij (alle oorzaken) mortaliteit wanneer apixaban werd vergeleken met edoxaban (aHR 1.09, 95%CI: 0.95–1.26).(14)

In een retrospectief observationeel onderzoek werd de effectiviteit en veiligheid van DOACs (n=163,073) onderzocht in patiënten (≥65 jaar) met nvAF en multimorbiditeit (≥6 comorbiditeiten). Apixaban (n=12.511, gem. leeftijd 78.2, SD 7.4, 52.5% vrouw) werd vergeleken met dabigatran (n=12.511, gem. leeftijd 78.2, SD 7.4, 52.0% vrouw). Apixaban (n=60287, gem. leeftijd 78.7, SD 7.5, 53.5% vrouw) werd ook vergeleken met rivaroxaban (n=60287, gem. leeftijd 78.8, SD 7.5, 54.1% vrouw).

De onaangepaste incidentie van CVA/SE per 100 persoonsjaren waren 1.7 (apixaban), 2.0 (dabigatran) en 1.8 (rivaroxaban). De onaangepaste incidentie per 100 persoonsjaren voor ernstige bloeding waren 6.2 (apixaban), 7.0 (dabigatran) en 9.2 (rivaroxaban).

In vergelijking met rivaroxaban gaf apixaban een niet-significant lager risico op CVA/SE (HR 0.90, 95% CI 0.81–1.00), terwijl het risico van dabigatran vergelijkbaar was (HR 1.04, 95%CI 0.84–1.28). In vergelijking met dabigatran gaf apixaban een significant lager risico op CVA/SE (HR 0.71, 95%CI 0.57–0.89). In vergelijking met rivaroxaban gaven dabigatran (HR 0.78, 95%CI 0.71–0.87) en apixaban (HR 0.62, 95%CI 0.59–0.65) een significant lager risico op ernstige bloeding. Daarnaast gaf apixaban een significant lager risico op ernstige bloeding in vergelijking met dabigatran (HR 0.81, 95%CI 0.72–0.90).(15)

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

Niet bekend.

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 CVA/ systemische embolie bij AF kan al bij ongeveer 1 jaar worden bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend. (1)

Bijwerkingen en veiligheid

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

Behandeling van DVT en PE, en preventie van recidiverende DVT en PE veiligheid:

Zie kopje 'Effectiviteit', hier wordt ook de veiligheid beschreven.

Preventie van CVA en systemische embolie bij AF veiligheid:

Zie kopje 'Effectiviteit', hier wordt ook de veiligheid beschreven.

Vaak (1-10%)voorkomende bijwerkingen (alle indicaties samen):

Anemie (incl. postoperatieve en hemorragische anemie), trombocytopenie. Bloedingen waaronder hematoom, neusbloeding, mondbloeding, gingivale bloeding, maag-darmbloeding, rectale bloeding, gingivale bloeding, abnormale vaginale bloeding, urogenitale bloeding, hematurie. Hypotensie. Misselijkheid. Huiduitslag. Kneuzing. Verhoogde waarden in bloed van γ -GT, ALAT.(1,2)

Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking?

Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odd's ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): bloedingen en haematomen in verschillende organen en weefsels. Daarnaast worden haemorrhagische shock en hypovolemische shock gemeld.

Number needed to harm

Bij één op 116-125 patiënten werd een ernstige bloeding voorkomen in vergelijking met conventionele antitrombotica.(20)

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Een hogere leeftijd kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Ook is voorzichtigheid vereist bij de gelijktijdige toediening van apixaban met acetylsalicylzuur bij oudere patiënten vanwege een mogelijk hoger bloedingsrisico.(1)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Ja, er zijn 4 studies gepland.(21)

Ja: EUPAS103472

Net clinical benefit of vitamin K antagonists versus direct oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. (Studie periode van 2023 tot en met 2024).

Ja: EUPAS45073

Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the UK. (Studie periode van 2021 tot en met 2022).

Ja: EUPAS38060

Drug-drug interactions between dicloxacillin/flucloxacillin and DOACs. (Studie periode in 2021).

Ja: EUPAS37318

Impact of the COVID-19 pandemic in a cohort of anticoagulant users: a descriptive drug utilization study based on data from the Tuscany Healthcare administrative database. (Studie periode in 2022).

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

Hypotensie (waaronder hypotensie als gevolg van een verrichting) komt afhankelijk van de indicatie soms (0,1-1%) tot vaak (1-10%) voor.(1)

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.(1)

Hemostase

Een hogere leeftijd kan gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico. Toediening van apixaban dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt. Om een ernstige bloeding met apixaban te couperen zijn PCC en andexanet alfa beschikbaar.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Hypotensie (waaronder hypotensie als gevolg van een verrichting) komt afhankelijk van de indicatie soms (0,1-1%) tot vaak (1-10%) voor.(1)

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.

Invloed op rijvaardigheid:

Dit medicijn staat niet in het overzicht van rijveiligmetmedicijnen.nl. Dit betekent dat het middel geen invloed heeft of dat nog niet bekend is wat de invloed is.(22)

Intoleranties en/of allergieën:

Overgevoeligheid, allergisch oedeem en anafylaxie kwam zelden (0,01-0,1%) tot soms (0,1-1%) voor, afhankelijk van de indicatie.(1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

De werking van apixaban kan worden versterkt of verzwakt door verschillende middelen. Als gevolg van verhoogd bloedingsrisico is gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen gecontra-indiceerd.

Het gelijktijdig gebruik van apixaban met plaatjesaggregatieremmers, verhoogt het risico op bloedingen.

Voorzichtigheid is geboden als patiënten tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) of serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRIs), of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAIDs), waaronder acetylsalicylzuur.(1)

Interactie met remmers van CYP3A4:

Het gebruik van apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten die gelijktijdig systemisch worden behandeld met sterke remmers van CYP3A4, zoals azole antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) en hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir). Deze medicijnen kunnen de blootstelling aan apixaban verhogen met een factor 2, of groter bij de aanwezigheid van bijkomende

factoren die de blootstelling aan apixaban verhogen (bijv. ernstige nierinsufficiëntie).(1)

Interactie met inductoren van CYP3A4:

Het gelijktijdige gebruik van apixaban met sterke CYP3A4 inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of Sint-Janskruid) kan leiden tot een afname van ~50% in blootstelling aan apixaban. In een klinische studie bij patiënten met atriumfibrilleren werd een verminderde werkzaamheid en een verhoogd bloedingsrisico gezien wanneer apixaban gelijktijdig toegediend werd met sterke inductoren van CYP3A4 ten opzichte van het gebruik van apixaban alleen. Bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van CYP3A4 ondergaan, zijn de volgende aanbevelingen van toepassing):

- voor de preventie van VTE bij electieve heup of knie vervangingsoperatie, voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met nvAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt;
- voor de behandeling van DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn.(1)

Het interactiepotentieel:

Groot met 10-20 geneesmiddel(groepen).(1,2)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Apixaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met co-agulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico.(1)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Apixaban is een krachtige, orale, reversibele, directe en zeer selectieve actieve remmer van factor-Xa. Door factor-Xa te remmen, voorkomt apixaban trombinevorming en trombusontwikkeling.(1,2)

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van apixaban is ongeveer 50% voor doses tot 10 mg. Apixaban wordt snel geabsorbeerd, met maximale concentraties (C_{max}) 3 tot 4 uur na inname van een tablet. Voedselinname heeft geen invloed op AUC of C_{max}. Apixaban vertoont lineaire farmacokinetiek tot 10 mg, maar bij doses ≥ 25 mg is er dissolutiebeperkte absorptie met verminderde biologische beschikbaarheid. Het oplossen in water of appelmoes heeft geen significant effect op de biologische beschikbaarheid. Toediening via sonde resulteert in vergelijkbare resultaten. Resultaten van biologische beschikbaarheid zijn toepasbaar op lagere doses apixaban vanwege het voorspelbare dosisproportionele farmacokinetische profiel.(1)

Distributie

De plasma-eiwitbinding bij mensen is ongeveer 87%. Het verdeelingsvolume (V_d) is ongeveer 21 liter.(1)

Metabolisme

Apixaban wordt voornamelijk gemetaboliseerd via CYP3A4/5, met geringe bijdragen van CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 en 2J2. Apixaban is een substraat van transporteiwitten, P-gp en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).(1)

Eliminatie:

Apixaban heeft meerdere eliminatieroutes. Van de bij mensen toegediende dosis apixaban werd ongeveer 25% teruggevonden als inactieve metabolieten, waarbij het merendeel werd teruggevonden in de feces. Ongeveer 27% van de totale klaring van apixaban is terug te voeren op renale excretie.

Apixaban heeft een eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 12 uur.(1) Wordt niet verwijderd door hemodialyse. Het is niet bekend of apixaban wordt verwijderd door peritoneale dialyse.(16)

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 en zonder verschil in C_{max}.(1)

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

Nee.

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

Er is geen accumulatie in weefsels te verwachten.

Wel kan er bij sommige patiënten accumulatie van de spiegel van apixaban in het bloed optreden:

- Bij een lichaamsgewicht < 50 kg ca. 30% hoger vergeleken met een lichaamsgewicht van 65-85 kg.
- Bij een leeftijd > 65 jaar is de AUC ca. 32% hoger dan bij jongere patiënten (zonder verschil in C_{max}).
- Bij een licht (creatinineklaring 50-80 ml/min), matig-ernstig (creatinineklaring 30-50 ml/min) en ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring 15-30 ml/min) was, in klinisch onderzoek, de AUC verhoogd met respectievelijk 16%, 29% en 44% vergeleken met een normale nierfunctie (zonder een duidelijk effect op het verband tussen de plasmaconcentratie en de anti-FXa-activiteit).(1,2)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 50% voor doses tot 10mg.(1)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Ja. Echter is TDM niet gebruikelijk vanwege het ontbreken van referentiewaarden waarmee de verkregen concentratie vergeleken kan worden. APTT en PT kunnen niet gebruikt worden om plasmaconcentratie van apixaban in te schatten. Indien spiegels niet beschikbaar zijn moet ervan uitgegaan worden dat ook bij normale PT en APTT de patiënt een relevante plasmaconcentratie Xa remmer heeft.(23)

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

Als u ouder bent dan 75 jaar en naast apixaban acetylsalicylzuur neemt, heeft u misschien een verhoogd risico op bloedingen.

Om de vorming van bloedstolsels te voorkomen in het hart van patiënten met een onregelmatige hartslag en minstens één andere risicofactor is de aanbevolen dosering is één tablet apixaban 2,5 mg tweemaal per dag, als u aan twee of meer van de volgende beschrijvingen voldoet:

- uw bloedtesten laten een slechte nierfunctie zien (waarde van serumcreatine is 1,5 mg/dl (133 micromol/l) of hoger);
- u bent 80 jaar of ouder;

- u weegt 60 kg of minder.(1)

Referenties

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter apixaban. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_D OMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,125083
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst apixaban. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/apixaban>
3. Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patiënten-versie-2020_0.pdf
4. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM et al. Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2023 Aug 27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.1.
5. Bain KT, Holmes HM, Beers MH et al. Discontinuing Medications: A Novel Approach for Revising the Prescribing Stage of the Medication-Use Process. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1946-52. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01916.x. Oct;
6. 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. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05856.x.
7. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIR.
8. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P et al. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2014, 12:21. doi: 10.1186/1477-9560-12-21.
9. Lee KH, Chen YF, Yeh WY et al. Optimal stroke preventive strategy for patients aged 80 years or older with atrial fibrillation: a systematic review with traditional and network meta-analysis. *Age Ageing*. 2022 Dec 5;51(12):afac292. doi: 10.1093/ageing/afa.
10. Wang X, Wang T, Chen X et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Older Adult Patients With Atrial Fibrillation: Pairwise and Network Meta-Analyses. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug;24(8):1233-1239.e26. doi: 10.1016/j.jamda.2023.05.010.
11. Lin DS, Lo HY, Huang KC et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of RCTs. *J Am Heart Assoc*. 2023 Dec 5;12(23):e030380. doi: 10.1161/JAHA.123.
12. Doni K, Bühn S, Weise A et al. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. *Geroscience*. 2023 Jun 1. doi: 10.1007/s11357-023-00825-2.
13. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A et al. Delaying clinical events among patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: Insights from

- the ARISTOPHANES study. *Eur J Intern Med.* 2023 Feb;108:37-42. doi: 10.1016/j.ejim.2022.10.021.
14. Grymonprez M, Petrovic M, De Backer TL et al. Impact of frailty on the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2023 Mar 20:qcad019. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad0.
 15. Dhamane AD, Ferri M, Keshishian A et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. *Adv Ther.* 2023 Mar;40(3):887-902. doi: 10.1007/s12325-022-02387-9.
 16. KNMP. Kennisbank. Apixaban. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S101.html [Accessed 29th January 2024] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.
 17. Nederlands Huisartsen Genootschap. Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik. [Internet]. [cited 2023 Dec 19]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik#volledige-tekst-ppi-bij-gebruikers-van-laaggedoseerde-salicylaten-of-cox-2-selectieve-nsaids>
 18. Richtlijndatabase. Antithrombotisch beleid: Bloeding of ingreep bij DOAC's. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/strategie_bloeding_ingreep_bij_antistolling/bloeding_of_ingreep_bij_doac_s.html
 19. Federatie medisch specialisten (FMS). Kennisdocument Anticoagulantia. Bijlage van multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Anticoagulantia_0.pdf
 20. Wang X, Ma Y, Hui X et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 14;4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3.
 21. European Network of Centres for Pharmacoepidemiologie and Pharmacovigilance. Search Studies. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: https://www.encepp.eu/encepp/studySearch.htm;jsessionid=N4g5Y9bdZ9VYM3MjkXkwp0mg5n0172LPyeZa_zi2MX1H6DtJmpL7!-891273797
 22. Rij Veilig Met Medicijnen. Medicijnen: Apixaban. [Internet]. [cited 2023 Dec 7]. Available from: <https://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/medicijn/zoek?term=apixaban>
 23. NECF. Regionale richtlijn DOAC/NOAC. [Accessed 19th february 2024]. Available from: https://www.necf.nl/regionale_NOAC_richtlijn_jan2020.pdf.