

## Indicatie

- Preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie hebben ondergaan.
- Preventie van een cerebrovasculair incident (CVA) en een systemische embolie (SE) bij volwassenen met non-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) met één of meerdere van de volgende risicofactoren:
  - CVA of TIA in de voorgeschiedenis;
  - hartfalen  $\geq$  NYHA-klasse II;
  - leeftijd  $\geq$  75 jaar;
  - diabetes mellitus;
  - hypertensie.
- Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Dabigatran** wordt 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) en andere Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOAC).(3)

Een keuze voor dabigatran 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.

## Dosering

- Behandeling DVT en PE en preventie recidiverende DVT en PE: bij  $>80$  jaar: 2dd 110 mg, bij  $<80$  jaar 2dd 150 mg na behandeling met parenteraal anticoagulans gedurende ten minste 5 dagen.
- Preventie veneuze trombo-embolie (VTE) bij orthopedische chirurgie: bij  $>75$  jaar: 1dd 150 mg, bij  $<75$  jaar 1dd 220 mg.
- Preventie CVA/SE bij atriumfibrilleren: bij  $> 80$  jaar: 2dd 110 mg, bij  $<80$  jaar 2dd 150 mg.

**Gebruiksgemak:** de capsules moeten 2x daags in vaste dosering in zijn geheel worden doorgeslikt. Capsules niet openen of fijnmalen. De capsules zijn groot, wat doorslikken bemoeilijkt.

**Ervaring:** dabigatran is bij een zeer groot aantal ouderen ( $>10.000$ ) in RCTs bestudeerd.

## Effectiviteit:

**Veneuze trombose:** dabigatran is niet inferieur in vergelijking met warfarine of enoxaparine voor de preventie van veneuze trombose (OR 0,66 95% BI 0,16-2,66).(7-10)

**Beroerte/systemische embolie:** dabigatran is effectiever in de preventie van beroerte of systemische embolie bij ouderen, in vergelijking met conventionele therapie (OR 0,75 95% BI 0,58-0,96).(9)

Voor de lagere dosering van 2dd 110 mg, die bij ouderen wordt geadviseerd, werd geen statistisch significant verschil met warfarine gevonden (0,88 (0,63-1,02)).(7)

**Bijwerkingen:** er is een significant lager risico op intracraniale bloedingen bij ouderen voor dabigatran 150 mg (OR 0,43 95% BI 0,26-0,72; P=0,001) en dabigatran 110 mg (OR 0,36 95% BI 0,22-0,61; P=0,0001) in vergelijking met warfarine.(7)

Er is een significant grotere kans op gastro-intestinale-bloedingen bij oudere patiënten voor dabigatran 150 mg (OR 1,78 95% BI 1,35-2,35) en dabigatran 110 mg (OR 1,40 95% BI 1,04-1,90) in vergelijking met warfarine.(7)

**Interactiepotentieel:** groot met 10-15 andere geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** er is dosisaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd.(zie dosis) Specifieke farmacokinetische fase I-onderzoeken bij oudere proefpersonen lieten een toename van 40 tot 60% in de AUC zien en van meer dan 25% in C<sub>max</sub>, vergeleken met jonge proefpersonen.(1)

De t<sub>1/2</sub> bedroeg 12-14 uur. Er waren geringe verschillen tussen oude mannen en oude vrouwen die niet van klinisch belang zijn.(11)

## Uitgebreide tekst

### Dosis

- Behandeling DVT en PE en preventie recidiverende DVT en PE: bij >80 jaar: 2dd 110 mg, bij<80 jaar 2dd 150 mg na behandeling met parenteraal anticoagulans gedurende ten minste 5 dagen.
- Preventie VTE bij orthopedische chirurgie: bij >75 jaar: 1dd 150 mg, bij<75 jaar 1dd 220 mg.
- Preventie CVA/SE bij atriumfibrilleren: bij > 80 jaar: 2dd 110 mg, bij<80 jaar 2dd 150 mg.

### Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

### Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De blootstelling (AUC) aan dabigatran is ongeveer 2,7 keer groter bij een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 – 50 ml/min). Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 – 30 ml/min), was de blootstelling (AUC) aan dabigatran ongeveer 6 keer hoger en de halfwaardetijd ongeveer 2 keer langer dan bij mensen zonder nierinsufficiëntie.

Ter preventie van VTE: dosisaanpassing nodig bij milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min).

Ter preventie van beroerte/SE of bij behandeling VTE geen dosisaanpassing nodig. Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring <30 ml/min) is gebruik van dabigatran gecontra-indiceerd.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij leverfunctiestoornissen en leveraandoeningen waarbij levensverwachting is verminderd is gebruik dabigatran gecontra-indiceerd.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Dabigatran is beschikbaar in capsules die niet fijngemalen mogen worden. De capsules zijn groot, wat het doorslikken bemoeilijkt. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De capsule mag niet worden geopend. Dabigatran moet worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming van het vocht. Dit betekent dat dit middel dus niet in blisterverpakking/baxter systeem geleverd kan worden. De dosering is tweemaal daags.

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

Nee.

## **Stop informatie**

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

Dabigatran kan abrupt worden gestopt. Rebound activiteit met risico op trombose is beschreven voor warfarine.(4,5) Het antidotum idarucimab is geregistreerd. Bij patiënten (gemiddelde leeftijd 76 jaar) met ernstige bloedingen (51 patiënten) en patiënten die een acute chirurgische ingreep moesten ondergaan (39 patiënten) werd idarucizumab iv toegediend (5 gram). Bij 68 patiënten was het effect volledig reversibel binnen enkele minuten. Vijf maal werd een trombose gemeld (diep veneuze trombose en longembolie) en er waren 21 meldingen van ernstige bijwerkingen, zoals delier, gastro-intestinale bloedingen en postoperatieve wondinfectie.(6)

## **Ervaring**

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

Hoeveel patiënten >65-75 zijn er geïncludeerd: 591 patiënten, inclusief controle.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: 10.253 patiënten.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2017)

65-74 jaar: 11.579 mannen en 7.543 vrouwen.

≥75 jaar: 12.043 mannen en 11.973 vrouwen.

Dabigatran is sinds 2008 internationaal in de handel.

## **Effectiviteit**

### **Veneuze trombose**

Voor dabigatran is geen significant verschil in effectiviteit aangetoond (OR 0,66 95% BI 0,16-2,66) in vergelijking met warfarine.(7-9) Het gebruik van dabigatran (150 mg) is voor patiënten ouder dan 75 jaar bij een totale knie vervangingsoperatie (RR 1,02 95%

BI 0,73-1,42) en heupvervangingsoperatie (RR 0,34 95% BI 0,14-0,82) niet inferieur in vergelijking met enoxaparine.(10)

### **Beroerte of systemische embolie**

Dabigatran is effectiever in de preventie van beroerte of systemische embolie bij ouderen, in vergelijking met conventionele therapie (OR 0,75 95% BI 0,58-0,96).(9) Voor ouderen van 75 jaar en ouder is een significante afname op het risico van beroerte of systemische embolie aangetoond voor de hoge dosering met dabigatran 150 mg (OR: 0,66 95% BI 0,49-0,90).(7) Voor de lagere dosering van 110 mg, die bij ouderen wordt geadviseerd, werd geen statisch significant verschil gevonden (OR 0,70 95% BI 0,52-0,93) op het optreden van beroerte of systemische embolie.(7)

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

Ter preventie van beroerte of systemische embolie:

- Er moeten 7 patiënten behandeld worden gedurende 2 jaar, om 1 event meer te voorkomen in vergelijking met warfarine.(9)
- Er moeten 77 patiënten behandeld worden gedurende 6 maanden met hoge dosering (150mg), om 1 event meer te voorkomen. Er moeten 250 patiënten behandeld worden gedurende 6 maanden met lage dosering (110mg), om 1 event meer te voorkomen in vergelijking met warfarine.(7)

Ter preventie van veneuze trombose is NNT niet te bepalen.

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

Voor de preventie van veneuze trombose is de time to benefit voor dabigatran 6 maanden, omdat op dat tijdstip er voor beide onderzoeksgroepen geen events meer optreden. In de preventie van beroerte en systemische embolie, is de time to benefit rond de 2 jaar of langer.

### **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.**

Er is een significant lager risico op intracraniale bloedingen bij ouderen voor dabigatran 150 mg (OR 0,43 95% BI 0,26-0,72; P=0,001) en dabigatran 110 mg (OR 0,36 95% BI 0,22-0,61; P=0,0001) in vergelijking met warfarine.(7)

Er is een significant grotere kans op gastro-intestinale-bloedingen bij oudere patiënten voor dabigatran 150 mg (OR 1,78 95% BI 1,35-2,35) en dabigatran 110 mg (OR 1,40 95% BI 1,04-1,90) in vergelijking met warfarine.(7)

Bloeding en abnormale leverfuncties zijn de meest voorkomende bijwerkingen.

Er moeten 167 patiënten met dabigatran behandeld worden gedurende meer dan 2 jaar, om 1 schadelijk event (bloeding) meer te veroorzaken dan met warfarine.(9)

### **Zijn er leeftijdgerelateerde 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 20047

Comparative Effectiveness and Safety between Warfarin and Dabigatran Using Real World Claims data of Japanese Non-valvular Atrial Fibrillation Patients (studieperiode 2017).

EUSPAS 17165

Pradaxa Initiation Post-Stroke Study: SITS-Pradaxa 1. A retrospective analysis from the SITS-AF Registry on treatment initiation of dabigatran etexilate in non-valvular atrial fibrillation patients hospitalized with acute ischemic stroke (studieperiode 2015-2018).

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 noninterventional 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).

EUPAS12878

Dabigatran study in the early phase of stroke. New neuroimaging markers and biomarkers study (studie periode van 2016 tot 2018).

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**

Misselijkheid en braken kunnen soms (0,1-1%) optreden, zelden (<0,1%) is er sprake van de bijwerking buikpijn of dyspepsie.

### **Hemostase**

De meest (1-10%) voorkomende bijwerking van dabigatran is bloeding. Het middel mag niet worden gebruikt bij patiënten die een significante bloeding hebben of lijden aan een aandoening die een significant risico op een ernstige bloeding met zich meebrengt.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Nee.

### **Cognitie**

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

## **Interactiepotentieel**

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

Dabigatran wordt niet gemetaboliseerd door CYP450, maar is wel een substraat voor P-glycoproteïne (P-gp).

#### *P-gp remmers*

Gelijktijdige toediening van P-gp remmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol, proteaseremmers, waaronder ritonavir, dronedarone, claritromycine en ticagrelor) zal mogelijk leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran. Bij toediening van dabigatran met sterke Pgp remmers is nauwgezet medisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist. Gelijktijdig gebruikt van dabigatran met tacrolimus wordt niet aanbevolen en voorzichtigheid is geboden wanneer dabigatran wordt toegediend met posaconazol.

#### *Pgp-inductoren*

Wanneer dabigatran gelijktijdig wordt gebruikt met Pgp-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran.

Voorzichtigheid geboden bij gebruik trombocytenaggregatieremmers, NSAID's, SSRI en SNRI's vanwege verhoogde bloedingsrisico.

Gelijktijdige toediening met pantoprazol leidde tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van dabigatran met 24%. Dosisaanpassing van dabigatran is hierdoor niet nodig.(11)

Het interactiepotentieel wordt beoordeeld als groot op basis van een interactie met 10-15 geneesmiddelen(groepen).

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

Stollingsstoornissen, hersenbloedingen, ulcus pepticum, porfyrie, hypertensie.

## **Farmacokinetiek**

Dabigatran is een directe trombineremmer (factor II-remmer) die de vorming van fibrine uit fibrinogeen remt.

Dabigatranetexilaat wordt als pro-drug omgezet in plasma en in de lever omgezet in het werkzame dabigatran. De halfwaardetijd van dabigatran is 12-14 uur.

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

Specifieke farmacokinetische fase I-onderzoeken bij oudere proefpersonen lieten een toename van 40 tot 60% in de AUC zien en van meer dan 25% in  $C_{max}$ , vergeleken met jonge proefpersonen.(1)

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

Aan 9 gezonde oudere mannen en vrouwen (gemiddelde leeftijd  $69 \pm 5$  jaar) werd 2dd 150 mg dabigatran gegeven gedurende zes dagen en nog 1 dosis op de zevende dag. Steady state werd na 2-3 dagen bereikt. De  $t_{1/2}$  bedroeg 12-14 uur. De renale klaring

bedroeg 72 ml/ minuut. Er waren geringe verschillen tussen mannen en vrouwen die niet van klinisch belang zijn.(11)

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

Ja, plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis.

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

Nee, dabigatran wordt zowel door plasma als lever omgezet. De biologische beschikbaarheid is circa 6,5%.

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

Ja.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

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

Voor ouderen > 75 jaar moet extra voorzichtigheid in acht worden genomen, dosisaanpassing is nodig.(1)

## **Referenties**

1. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter [dabigatran](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [dabigatran](#).
3. Ephor rapport [antistolling](#).
4. 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.
5. 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.
6. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-520.
7. 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.
8. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. Thrombosis Journal 2014;12:21.
9. 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.
10. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, Dolan G, Brenkel IJ. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. Thromb Haemost. 2010 Feb;103(2):360-71.
11. Stangier J, Stähle H, [Rathgen K](#), [Fuhr R](#). Pharmacokinetics and pharmacodynamics



of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(1):47-59.