

Bariatrische chirurgie: dabigatran

6939

AF = atriumfibrilleren, APTT = (geactiveerde) partiële protrombinetijd, BB = biologische beschikbaarheid, BC = bariatrische chirurgie, Cmin = minimale concentratie, ECT = ecarinestollingstijd, PE = pulmonale embolie, PTT = partiële protrombinetijd, PT = protrombinetijd, RYGB = Roux-en-Y gastric bypass, SG = sleeve gastrectomie

CONCLUSIE

Er zijn verschillende casus beschreven waarbij na bariatrische chirurgie subtherapeutische spiegels van dabigatran zijn gemeten. Dit is vooral gezien na Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Aangezien er subtherapeutische spiegels zijn gezien voor dabigatran na BC, wordt gebruik na BC ontraden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn twee meldingen van trombo-embolie en beroerte bij gebruik van dabigatran na een gastric bypass operatie. Dat wijst mogelijk op een verminderde werking van dabigatran bij patiënten met een gastric bypass. Mogelijk komt dit door een verminderde absorptie van dabigatran na restrictieve-malabsorptieve bariatrische chirurgie. Daarnaast kan ook gebruik van maagzuurremmers de absorptie verminderen, omdat dabigatran beter oplost in een zuur milieu. Het oplossen van dabigatran kan ook verminderen door een verhoogde pH van de maag na een restrictieve-malabsorptieve bariatrische chirurgie. Combinatie van deze factoren is een risicofactor voor het ontstaan van subtherapeutische dabigatranspiegels.

Besluit Werkgroep Geneesmiddelen bij morbide obesitas en bariatrische chirurgie 19-09-2022: de voorkeur gaat uit naar een VKA of LMWH, afhankelijk van de indicatie. De werkgroep wil echter wel ruimte bieden voor een DOAC, aangezien vanuit de praktijk blijkt dat hierom gevraagd wordt. Indien een VKA of LMWH niet gewenst is, adviseert de werkgroep apixaban aangezien hier voldoende onderbouwend bewijs voor is. Monitoring van de gecalibreerde anti-Xa-dalspiegel en apixbanspiegel dient plaats te vinden 1, 3 en 6 maanden na start van de apixaban therapie en vervolgens jaarlijks, aangezien in het eerste jaar na BC de grootste veranderingen in farmacokinetiek worden verwacht.

De therapeutische referentiewaarden voor de DOAC's zijn terug te vinden in de NIV-richtlijn Antitrombotisch beleid (2016). De apixaban spiegels en anti-Xa-spiegels volgen na bariatrische chirurgie niet dezelfde trends, mogelijk ten gevolg van de invloed van gewichtsverlies op de anti-Xa waarden. De voorkeur gaat uit naar het bepalen van geneesmiddelplasmaconcentraties, maar deze bepaling is niet in elk ziekenhuis beschikbaar. Als de apixaban- of anti-Xa-spiegel buiten de gestelde referentiewaarden komt, wordt geadviseerd om de behandeling met apixaban opnieuw te heroverwegen en om te zetten naar een VKA of LMWH, afhankelijk van de indicatie.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Grainger B et al. Evidence of impaired dabigatran absorption following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: the Auckland regional experience (2011-2018). Br J Haematol 2020;191(2):e67-e69	2	Post-RYGB: BMI 26-44 kg/m ² (n = 9) Mediane tijd tussen operatie en inclusie: 876 (25-2062) dagen	Resultaten: Retrospectieve caseserie waarin patiënten met dabigatran (2dd 100-150 mg) na RYGB werden gevraagd om spiegels te bepalen. De mediane (range) piekspiegel was 34,6 (10-64) ng/ml. Dit was veel lager dan de piekspiegel gezien in fase II-studies: 184 (64-443) ng/ml. De mediane diluted thrombin clotting time (dTCT) was 67,5 sec. Vijf patiënten werden omgezet naar rivaroxaban, waarna wederom piekspiegels werden bepaald. De mediane (range) spiegel was 174 (80-264) ng/ml. Dit is vergelijkbaar met de mediane (range) piekspiegel in fase IIb-studies van 124,6 (91,4-195,5) ng/ml. Opmerkingen auteurs: Deze data impliceren dat bij	Opmerkingen GIC: De diluted thrombin time (dT) heeft een goede dosis-responscurve voor dabigatran.

			gebruik van dabigatran na BC spiegels moeten worden bepaald om malabsorptie te identificeren.	
Sánchez Argüello D et al. Effectiveness of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients submitted to digestive surgery. Case report. Res. pract. thromb. haemost. 2018;2:364 Alleen abstract beschikbaar	0		Resultaten: Case-report van man (61 jaar) waarbij 14 maanden na RYGB dabigatran 2dd 150 mg is gestart. Een dag na start is de piekspiegel bepaald 3 uur na inname. Deze was 9.33 ng/ml (ref 64-443 ng/ml), waarna geswitcht is naar apixaban (2dd 5 mg). Ook hiervan is na 1 dag een piekspiegel bepaald 3 uur na inname. Deze was 80,3 ng/ml (ref 59-321 ng/ml) na een dag en 110,6 ng/ml na 2 weken. Behandeling met apixaban is bij publicatie een jaar voortgezet zonder problemen. Opmerkingen auteurs: Dabigatran is mogelijk niet effectief vanwege het ontbreken van zuur milieu.	
Rottenstreich A et al. The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels. Thromb Res 2018;163:190-195	3	Post-BC-groep: BMI 25,5 – 28,6 kg/m² (n = 2 SG) Mediane tijd tussen operatie en inclusie studie: 4,9 jaar. Controle groep: BMI 30,9 kg/m²	Resultaten: Post-BC-groep: 2x per dag 110 of 150 mg dabigatran voor AF en/of PE. Controles: gematchte, obese patiënten zonder BC. Relevante comedicaatie was uitgesloten. Dabigatranspiegels: - Baseline: 144 ng/ml (tov 176 ng/ml) - Piek: therapeutisch (137 – 214 ng/ml) Opmerkingen auteurs: Piekspiegels dabigatran bij beide patiënten met SG waren in verwachte range. Twee case-reports van dabigatran bij RYGB meldden subtherapeutische dabigatranspiegels (Lee ea. en Lachant ea. zie onder). In tegenstelling tot bij SG kan het kleine volume van de pouch bij RYGB het uiteenvallen van dabigatran verstoren. Ook omzeilen van belangrijke absorptieplaatsen bij RYGB kan de BB van dabigatran verlagen. Vitamine K-antagonisten zijn voorlopig een betere keuze na BC, aangezien deze	

			makkelijker gemonitord kunnen worden en de data over DOAC-gebruik nog te beperkt zijn.	
Lee D et al. Subtherapeutic anticoagulation with dabigatran following Roux-en-Y gastric bypass surgery. J Card Cases 2013;8:e49-e50.	1	RYGB in het verleden (> 5 jaar?) BMI onbekend	Resultaten: Casus 1: zwakte linkerhelft lichaam, scheefheid gezicht en bemoeilijkt spraak bij man (66 jaar) → verdenking trombo-embolie 5 weken na start dabigatran 2 dd 150 mg voor atriumfibrilleren. PTT-, PT- en INR-waarden waren normaal. Gestart met heparine en daarna overgezet naar warfarine. Geen verdere trombo-embolieën daarna. Casus 2: subtherapeutische spiegels 9 maanden na start dabigatran 2 dd 150 mg bij vrouw (67 jaar): Cmin 21 ng/ml (ref: 31-225 ng/ml). Gebruikte ook pantoprazol. Dabigatran is omgezet in warfarine. Opmerkingen auteurs: Verminderde absorptie mogelijk door kleiner oppervlak maagdarmkanaal, kortere verblijfsduur, gebruik protonpompremmer. Routinemonitoring mogelijk beste optie bij deze patiëntengroep.	Opmerkingen GIC: • INR en PT in principe niet te gebruiken bij interpretatie van antistolling dabigatran (IM). • Beide patiënten hadden diabetes mellitus, maar geen nierfunctie bekend.
Safetyreport 163634 Lareb	0	RYGB in het verleden (6 maanden) BMI 39 (bij melden)	Resultaten: Opname ziekenhuis wegens herseninfarct 4 weken na start dabigatran 2 dd 150 mg voor atriumflutter bij vrouw (56 jaar). Dabigatran gestopt en behandeld met trombolyse. Daarna werd fenprocoumon gebruikt. Labwaarden bij stop dabigatran: APTT 27,7 s (ref. 30-40 s); INR 1,1; PT 15,0 s Labwaarden 5 dagen na stop dabigatran: INR 1,2; PT 16,3 s	Opmerkingen GIC: • Ook digoxine 0,125 mg gebruikt; als P-gp-substraat waarschijnlijk geen of een zwak remmend effect op metabolisme dabigatran ► GIC: hier niet relevant geacht. • Omeprazol heeft spiegels dabigatran mogelijk verlaagd. • INR en PT in principe niet te gebruiken bij interpretatie van antistolling dabigatran (IM)

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Leong R et al. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery – What is the evidence? JTH in Clinic 2022; DOI: 10.1111/jth.15823		Resultaten: In deze meta-analyse werd de effectiviteit, veiligheid en verandering in farmacokinetiek (PK) van DOAC's onderzocht bij patiënten na BC. Primair werd gekeken naar arteriële trombo-embolische aandoeningen, VTE en bloedingen (majeur of klinisch relevant non-majeur). Secundair werd gekeken naar PK. Piekspiegels werden vergeleken met de piekspiegels gerapporteerd in fase II/III-studies. Er werden 28 studies geïncludeerd, waarvan 7 cohortstudies, 6 case-series en 15 case-reports. Slechts van 18 was een volledige tekst beschikbaar. De DOAC's die gebruikt werden waren apixaban (n = 2155), rivaroxaban (n = 319), dabigatran (n = 15), edoxaban (n = 1) en niet gespecificeerd (n = 740). Klinische uitkomstmaten waren beschikbaar voor 3226 patiënten. Primaire	

		uitkomsten leken vaker voor te komen bij AF en behandeling van VTE dan bij VTE-profylaxe of gezonde vrijwilligers. Hieronder staan de uitkomstmaten voor alle patiënten: • Er waren 2 arteriële trombo-embolische aandoeningen bij 834 patiënten met 275 persoonsjaren (incidence rate 0,73 per 100 persoonsjaren; 95%BI 0,01-5,10). • Er waren 8 VTE's bij 2486 patiënten met 326 persoonsjaren (incidence rate 2,45 per 100 persoonsjaren; 95%BI 0,40-7,94). • Er waren 17 majeure bloedingen bij 3217 patiënten met 501 persoonsjaren (incidence rate 3,40 per 100 persoonsjaren; 95%BI 0,80-9,36). PK-gegevens waren beschikbaar voor 12 patiënten met dabigatran. Ook de individuele piek-geneesmiddelspiegels waren beschikbaar voor 12 patiënten. Hiervan waren er 3 (25%) binnen de range zoals gerapporteerd in fase II/III-studies, en waren er 9 (75%) lager dan de range. De gepoolde gemiddelde piekspiegel was 36 ng/ml (95%BI 7-195 ng/ml). Tijd tot piekspiegel varieerde van 25 dagen tot 19,5 jaren. Opmerkingen auteurs: De kwaliteit van het bewijs is als zeer laag beoordeeld. Ondanks dat de effectiviteit en veiligheid van DOAC's na BC onzeker is, vinden de auteurs een DOAC na BC een aantrekkelijke optie. Wel adviseren de auteurs om de eerste periode post-operatief een parenteraal anticoagulans te gebruiken. Indien daarna een DOAC (géén dabigatran) wordt gestart, adviseren de auteurs om 3-5 dagen na start de piekspiegel te bepalen en dit na 6 maanden te herhalen. Ze geven een beslismodel dat gevolgd kan worden als de spiegel te hoog of laag is. De auteurs merken nog wel op dat onzeker is of de geneesmiddelspiegel als surrogaatparameter gebruikt kan worden.
Hanarz M et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation following bariatric surgery: A single-center experience. Kardiol Pol. 2021;79(12):1378–1381; DOI: 10.33963	Pre-operatief: DOAC (n = 14): BMI = 45,3±3,4 kg/m² Gewichts-verlies = 19,2±4,9% SG = 8 RYGB = 6 VKA (n = 15): BMI = 45,1±4,6 kg/m² Gewichts-verlies = 19,4±4,9% SG = 8 RYGB = 7	Resultaten: Prospectief onderzoek naar patiënten die na BC (SG of RYGB) atriumfibrilleren (AF) ontwikkelden. De tijd tussen BC en diagnose AF was mediaan 2,5 jaar (IQR 1,0-5,0). Er waren 14 patiënten die op eigen verzoek van een VKA naar een DOAC switchten. Zeven patiënten gebruikten apixaban, 4 rivaroxaban en 3 dabigatran. Deze patiënten werden gematcht met patiënten die een VKA bleven gebruiken. Er was geen verschil in beroertes (n=2), embolie (n=2) en bloedingen (n=4) tussen de DOAC- en VKA-gebruikers. De DOAC-spiegel werd eenmalig 4-8 weken na start bepaald. Bloedafname vond 4-6 uur na de laatste dosis plaats. - Apixaban 151,3±56.5 ng/ml (ref 69,0-321,0) - Rivaroxaban 129,8±49,6 ng/ml (ref 178,0-343,0) - Dabigatran 87,1±29,1 ng/ml (ref 52,0-383,0) Alleen voor rivaroxaban hadden twee patiënten subtherapeutische spiegels. Deze patiënten werden omgezet naar apixaban of warfarine.
Martin KA et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost.		Advies richtlijn: De richtlijn adviseert om geen DOAC voor de preventie of behandeling van VTE te gebruiken direct na BC, maar parenterale anticoagulantia te gebruiken. Ten minste 4 weken na BC kan naar een VKA of DOAC worden geswitcht, waarbij wordt aangeraden om de DOAC dalspiegel te bepalen om te controleren of de absorptie en biologische beschikbaarheid adequaat is.

2021;19:1874–1882. Hendricks AK et al. Safety and Efficacy of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients After Bariatric Surgery. Am J Cardiol 2020;136:76–80		Resultaten: Retrospectieve cohortstudie o.b.v. Amerikaanse verzekeringsgegevens in de periode 2010-2018. Patiënten werden geïnccludeerd als ze een DOAC of warfarine gebruikten voor atriumfibrilleren. Primair werd gekeken naar beroerte of embolie (effectiviteit) en majeure bloeding (veiligheid). Secundair werd gekeken naar mortaliteit. Er werd 2x een cohort gematcht: patiënten met BC (n = 1673) werden gematcht met patiënten zonder BC (n = 155619). Daarnaast werden patiënten met BC en DOAC (n = 282) gematcht met patiënten met BC en warfarine (n = 282). De volgende OAC werden gebruikt: - Apixaban: 33,90% - Dabigatran: 8,04% - Edoxaban: 0,11% - Rivaroxaban: 21,73% - Warfarine: 36,22% De uitkomsten werden uitgedrukt in persoonsjaren. Er was geen verschil tussen patiënten met BC en zonder BC voor effectiviteit (HR 0,62; 95%BI 0,31-1,22; p=0,17) of veiligheid (HR 1,05; 95%BI 0,80-1,37; p=0,73). Ook tussen DOAC en warfarine bij BC werd geen verschil gevonden voor effectiviteit (HR 1,41; 95%BI 0,32-6,19; p=0,65) of veiligheid (HR 0,84; 95%BI 0,46-1,55; p=0,59). Opmerkingen auteurs: Patiënten na BC hebben geen verhoogd risico op trombo-embolische gebeurtenissen of bloedingen bij behandeling met een OAC. Ook lijken DOAC's even effectief/veilig als warfarine na BC. Opmerkingen GIC: Het merendeel van de BC-patiënten gebruikte warfarine (55,8%) en er is niet vermeld hoe de verdeling van de DOAC's was. Verder was het aantal events laag. In de vergelijking tussen DOAC en warfarine waren er slechts 3 beroertes of embolieën en slechts 22 bloedingen.
Lachant DJ ea. Novel oral anticoagulants after gastric bypass surgery: caveat emptor. Int. J. Case Rep. Images 2013;4:663-665.	BMI onbekend	Resultaten: 41-jarige man met pulmonale embolie kreeg dabigatran 150 mg 2x per dag. aPTT was 25,2 seconden (normaal 22,3-35,5 seconden). Patiënt onderging 21 jaar geleden RYGB-operatie. Opmerkingen auteurs: Normale aPTT-waarde wijst mogelijk op verminderde absorptie van dabigatran door RYGB. Mogelijk speelde therapieontrouw mee, hoewel dit niet erg waarschijnlijk was. Een re-challenge werd om veiligheidsredenen niet uitgevoerd. Opmerkingen GIC: Niet vermeld hoelang dabigatran werd gebruikt voor optreden embolie.
SPC Pradaxa (25-07-2022)		Geen informatie over bariatrische chirurgie.

Risicogroep	-
-------------	---

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	19 december 2022

