

Morbide obesitas: dabigatran

6938

AF = atriumfibrilleren, BB = biologische beschikbaarheid, BMI = body mass index, ClCr = creatinineklaring, Cmax = maximale concentratie, Cmin = minimale concentratie, DOAC = direct werkende orale anticoagulantia, ECT = ecarinestollingstijd, PPI = protonpompremmer, RR = relatief risico, Vd = verdelingsvolume, VTE = veneuze trombo-embolie

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Safouris A ea. Rivaroxaban presents a better pharmacokinetic profile than dabigatran in an obese non-diabetic stroke patient. Journal of the Neurological Sciences. 2014;346:366-7.	1-2	BMI 39,6 kg/m ² 124 kg	Subtherapeutische spiegels 1 week na start dabigatran bij man (67 jaar): - Cmax 70 ng/mL, Cmin 30 ng/mL (resp. 42% en 50% lager dan literatuurwaarde). Omgezet naar rivaroxaban 1 dd 20 mg. Na 5 dagen therapeutische spiegels van rivaroxaban: Cmax 200 ng/mL, Cmin 30 ng/mL Labwaarden: HbA1c 5,8% [normaal 4-6%] ClCr 132 mL/min (24-uurs urine) [normaal 80-120 mL/min]	Geen relevante comedatie. Waarden 25-75 percentiel (in ng/mL): - Dabigatran Cmax 120-275 - Dabigatran Cmin 60-140 - Rivaroxaban Cmax 175-360 - Rivaroxaban Cmin 19-60 Auteurs: verschil zit mogelijk in het aandeel van renale klaring (dabigatran 80% en rivaroxaban 35% renaal geklaard). Obese patiënten zonder diabetes hebben verhoogde GFR en klaren dabigatran mogelijk sneller. Bij obese patiënten (> 100 kg) zonder diabetes daarom dabigatranspiegels meten of andere DOAC aanraden. ► GIC: conclusie auteurs dat obese patiënten zonder diabetes een verhoogde GFR hebben, is wellicht wat kort door de bocht.
Breuer L ea. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. N Engl J Med. 2013; 368: 2440-2.	1	BMI 44,7 kg/m ² 153 kg	Lichte linkszijdige verlamming arm, scheefgetrokken gezicht en dysarthrie door herseninfarct 4 weken na start dabigatran 2 dd 150 mg bij man (48 jaar). - Spiegel dabigatran 0 ng/mL 9 uur na laatste inname. - Spiegels subtherapeutisch op dag 3 na herstart dabigatran: Cmax 50 ng/mL (► GIC: ~60% lager dan literatuurwaarde), Cmin 0 ng/mL na 6 uur. Patiënt is teruggezet op fenprocoumon.	Patiënt gaf aan therapietrouw te zijn. Waarden 25-75 percentiel (in ng/mL) [zie Safouris et al.]: - Dabigatran Cmax 120-275 - Dabigatran Cmin 60-140 Auteurs: groter Vd en verhoogde ClCr (163 mL/min) door morbide obesitas → subtherapeutische spiegels. Daarnaast kan omeprazol → verlaging BB dabigatran. Een vaste dosering van dabigatran is mogelijk niet effectief bij patiënten met morbide obesitas
SPC Pradaxa 17 januari 2013.			Dalconcentraties van dabigatran waren ongeveer 20% lager bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg in vergelijking met patiënten	<u>Gewicht (pVTEp orthopedische chirurgie)</u> Er is zeer weinig klinische ervaring met de aanbevolen dosering bij patiënten met een

			met een lichaamsgewicht van 50-100 kg. Pantoprazol verlaagde AUC dabigatran met 30%. Pantoprazol, andere PPI's en ranitidine hebben geen nadelig effect op effectiviteit dabigatran.	lichaamsgewicht van < 50 kg of > 110 kg. De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering, maar nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen. - Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.
--	--	--	---	---

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Safety report 197539 Lareb. 2014.	BMI 36,8 kg/m² 109 kg	CVA 2 maanden na start dabigatran 1 dd 300 mg bij vrouw (73 jaar). Patiënt is na behandeling doorgegaan met dabigatran in dezelfde dosering.	Er was geen comedatie. Fabrikant vermoedt causale relatie, maar er is geen verdere beschrijving. GIC: fabrikant en Lareb hebben bij navraag geen verdere beschrijving. ► GIC: de genoemde dosering van 1 dd 300 mg is vreemd.
Rafferty JA ea. Acute pulmonary emboli in a patient on long-term dabigatran. Ann Pharmacother. 2013;47:e20	BMI 48,3 kg/m² 135 kg	Opname ziekenhuis i.v.m. pulmonale embolie (kortademigheid, dyspneu bij inspanning en borstpijn) van vrouw (69 jaar) 5 jaar na start dabigatran 2 dd 150 mg. Dabigatran gestopt en enoxaparine 1 mg/kg 2 dd SC + warfarine gestart.	Auteurs: Patiënt heeft door morbide obesitas en verminderde mobiliteit verhoogde kans om veneuze trombo-embolie. Overige factoren die mogelijk een rol spelen bij verminderde werking: - omeprazol verlaagt AUC met 12,5-25% (minder lage pH), - verhoogd gewicht en Vd (AUC 23% verminderd), - falen therapie (in RE-LY-studie ontwikkeling pulmonale embolie bij 18 patiënten). ► GIC: verminderde werking van dabigatran na een blootstelling van 5 jaar is niet goed vast te stellen. Daarnaast zijn er nog andere factoren → niet beoordelen

Eriksson BI ea. Dabigatran is effective with a favourable safety profile in normal and overweight patients undergoing major orthopaedic surgery: a pooled analysis. Thrombosis Research. 2012;130:818-820.	28,2 kg/m ²	Dabigatran 2 dd 110 mg effectiever dan enoxaparine 40 mg bij patiënten met normaal gewicht (BMI 20-25), maar even effectief en veilig bij pre-obese (BMI 25-30) en obese patiënten (BMI ≥ 30). Analyse uit gepoolde data van 3 fase III-studies In specifieke subgroep BMI ≥ 40: - Trombo-embolie of –gerelateerde mortaliteit: 3/42 (dabigatran), 1/43 (enoxaparine)	Subgroep BMI ≥ 40 bevatte slechts respectievelijk 6,5% en 4,9% patiënten van de gehele obese groep op dabigatran en enoxaparine. Auteurs: geen (significante) verschillen tussen beide geneesmiddelen voor wat betreft trombo-embolie of –gerelateerde mortaliteit. ► GIC: een lichte aanwijzing dat dabigatran bij BMI ≥ 40 mogelijk minder effectief is dan enoxaparine, maar groep is eigenlijk te klein voor een goede conclusie → niet beoordelen
Reilly PA ea. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014; 63:321-328.	n.v.t.	Bij een Cmin van 28 ng/mL wordt het RR op een trombo-embolie/beroerte met 50% verhoogd t.o.v. een Cmin van 59 ng/mL	

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	ja	ja	20 mei 2019