

AUC, area under the concentration-time curve; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; ClCr, creatinineklaring; C_{max}, maximale plasmaconcentratie; C_{min}, minimale plasmaconcentratie; DOAC, directwerkende orale anticoagulantia; DVT, diepveneuze trombose; eGFR, geschatte glomerulaire filtratie ratio; HDE, high dose edoxaban; HR, hazard ratio; HR_{adj}, gecorrigeerde hazard ratio; IQR, interkwartiel range; LDE, low dose edoxaban; mITT, modified intent-to-treat; NOAC, non-vitamine K antagonist orale anticoagulantia; OR, odds ratio; PE, pulmonale embolie; QD, per dag; RCT, randomized controlled trial; SEE, systemische embolie; TIA, transient ischemic attack; VTE, veneuze trombo-embolie

CONCLUSIE

De effectiviteit en veiligheid van edoxaban bij atriumfibrilleren lijkt bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² niet verminderd te zijn ten opzichte van patiënten met een normaal BMI (18-25 kg/m²). Dit is gebaseerd op een post hoc analyses van de ENGAGE-AF studie (Boriani et al 2019, Shaikh et al 2021) en twee prospectieve observationele studies (Boriani et al 2021, Tittl et al 2023). Hierbij dient opgemerkt te worden dat in al deze studies de patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² veelal jonger waren en een betere nierfunctie hadden. Daarnaast was het aantal patiënten in de groep met BMI ≥ 40 kg/m² veelal klein en waren er vrijwel geen patiënten met een BMI > 50 kg/m².

Er zijn vrijwel geen gegevens bekend voor profylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie bij patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m².

De EPAR vermeldt dat bij patiënten van meer dan 140 kg een afname is gevonden van 60% in C_{max}, 70% in C_{min} en 65% in AUC. Deze gegevens konden niet worden teruggevonden in gepubliceerde studies. Russo et al. lieten in een kleine retrospectieve studie zien dat bij een adequate dosering edoxaban, de meeste patiënten adequate plasmaconcentratie bereiken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In dit rapport zijn geen studies opgenomen die de DOAC's als groep onderzochten.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Boriani G et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur. Heart J. 2019;40(19):1541-1549a Post-hoc analyse RCT	4	BMI $<18,5$ kg/m² (n = 177) Normaal BMI 18,5-25 kg/m² (n = 4491) Overgewicht: BMI 25-30 kg/m² (n = 7903) Obesitas: BMI 30-35 kg/m² (n = 5209) Ernstige obesitas: BMI 35-40 kg/m² (n = 2099) Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² (n = 1149, mediaan 43,4	21.028 patiënten met atriumfibrilleren kregen na randomisatie warfarine of edoxaban 30 mg 1x per dag ('low dose', LDE) of 60 mg 1x per dag ('high dose', HDE). De dosering werd gehalveerd op het moment van randomisatie als ClCr < 50 ml/min was, bij gewicht ≤ 60 kg, of gelijktijdig gebruik van de p-glycoproteïneremmers verapamil, kinidine of dronedaron. Dalspiegels van edoxaban gemeten na 1 maand waren vergelijkbaar over alle BMI-groepen, ook bij patiënten die dosisreductie kregen bij randomisatie. Hetzelfde gold voor anti-Xa-activiteit. Resultaten Een toegenomen BMI was onafhankelijk geassocieerd met een lager risico op beroerte/systemische embolie (SEE) (Hazard Ratio (HR) 0,88; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,82-0,94) en betere	- De studie werd financieel gesteund door de fabrikant en deze werkte mee aan de publicatie. - Bij obesen met BMI ≥ 40 kg/m² was edoxaban in deze studie niet inferieur aan warfarine voor het primaire eindpunt beroerte/SEE en gaf het niet meer grote bloedingen. - Bij obesen met BMI ≥ 40 kg/m² trad bij behandeling met edoxaban beroerte of SEE iets minder vaak op dan bij patiënten met een normale BMI die edoxaban kregen. - Bij patiënten met een normaal gewicht is voor beroerte/SEE HR 1,46 (95% BI 1,09-1,45) voor LDE versus warfarine. De opgegeven HR is hier hoger dan de hoogste waarde uit het 95% BI. Mogelijk is dit een typefout.

		kg/m²) , waar- onder 148 patiënten met BMI > 50 kg/m²	overleving, maar met een toegenomen risico op bloedingen (majeure bloeding: HR 1,06; 95% BI 1,01-1,12). Veiligheid en effectiviteit van edoxaban (LDE en HDE) was vergelijkbaar over alle BMI- categorieën in de range van 18,5 tot ≥ 40 kg/m². <i>Beroerte/SEE</i> - BMI ≥ 40 kg/m²: • HDE: 9/415 (2,2%) • LDE: 12/370 (3,2%) • Warfarine: 5/364 (1,4%) HDE vs warfarine: HR 1,37 (95% BI 0,37-5,05) LDE vs warfarine: HR 2,01 (95% BI 0,58-6,97) - BMI 18,5-25 kg/m² • HDE: 82/1474 (5,6%) • LDE: 111/1459 (7,6%) • Warfarine: 80/1558 (5,1%). HDE vs warfarine: 1,03 (95%BI 0,76-1,40) LDE vs warfarine: HR 1,46 (95%BI 1,09-1,45) <i>Majeure bloeding</i> - BMI ≥ 40 kg/m²: • HDE: 28/415 (6,7%) • LDE: 15/370 (4,1%) • Warfarine: 30/364 (8,2%) HDE vs warfarine: HR 0,92 (95% BI 0,54-1,57) LDE vs warfarine: HR 0,47 (95%BI 0,26-0,85) - BMI 18,5-25 kg/m² • HDE: 100/1474 (6,8%) • LDE: 57/1459 (3,9%) • Warfarine: 126/1558 (8,1%). HDE vs warfarine: HR 0,87 (95%BI 0,66-1,13) LDE vs warfarine: HR 0,48 (95%BI 0,35-0,65) Opmerkingen auteurs: De “obesitasparadox” (lager risico op beroerte/SEE bij hogere BMI) kan mogelijk worden verklaard doordat (ernstig) obese patiënten eerder en agressiever worden behandeld voor cardiovasculaire risicofactoren.	
Shaikh F et al. Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants in	4	Normaal BMI 18,5- 25 kg/m ²	Shaikh et al voerden een meta-analyse uit voor de grote landmark trials van de	• De onderzochte populatie in deze meta-analyse is

Obese Adults With Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Systematic Reviews and Meta-Analysis. Front. Cardiovasc. Med. 2021;8:732828 Meta-analyse van ENGAGE-AF		(n = 2933) Obesitas klasse 3 BMI $\geq$ 40 kg/m² (n = 785)	DOAC's, waaronder ENGAGE-AF. Van de onderzoekers ontvingen Shaikh et al de ruwe data en berekenden de odds ratio (OR) voor verschillende BMI-klassen vs. Normaal BMI. Resultaten Hier zijn de uitkomsten van edoxaban na 12 maanden voor obesitas klasse 3 vs. normaal BMI weergegeven. <i>Beroerte/SEE</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 7 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 70 van de 2933 patiënten OR 0,37 (95% BI 0,17-0,80) <i>Majeure bloeding</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 16 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 84 van de 2933 patiënten OR 0,71 (95% BI 0,41-1,21) <i>Mortaliteit (alle oorzaken)</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 17 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 133 van de 2933 patiënten OR 0,47 (95% BI 0,28-0,78) <i>TIA</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 5 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 27 van de 2933 patiënten OR 0,69 (95% BI 0,26-1,80) <i>Myocardinfarct</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 4 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 28 van de 2933 patiënten OR 0,53 (95% BI 0,19-1,52) <i>Ziekenhuisopname</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 204 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 711 van de 2933 patiënten OR 1,10 (95% BI 0,92-1,31) <i>Cardiovasculaire sterfte</i> - BMI $\geq$ 40 kg/m²: 14 van de 785 patiënten - BMI 18,5-25 kg/m²: 98 van de 2933 patiënten OR 0,53 (95% BI 0,30-0,92) Opmerkingen auteurs Er werden in de meta-analyse geen verschillen in uitkomsten gevonden tussen de onderzochte BMI-klassen. Wel	dezelfde als in het artikel van Boriani et al (2019). De uitkomsten op beroerte/SEE, mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit lijken beter te zijn voor patiënten met obesitas klasse 3, dan voor patiënten met een normaal BMI. De auteurs stellen echter dat patiënten met een hoger BMI vaak jonger zijn, vaker met ritme- en/of frequentiecontrole en anticoagulantia worden behandeld. Daarnaast worden obese patiënten nadrukkelijker gestimuleerd om een gezonde levensstijl na te streven. Voor dit soort confounders kan veelal niet gecorrigeerd worden.
---	--	--	--	--

			zijn er verschillen gevonden in onderlinge DOAC's. Het aantal patiënten in obesitas klasse 3 is echter laag in de verschillende studies.	
Tittl L et al. Clinical effectiveness and safety of edoxaban in obese patients — Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). Thromb.Res. 2023;228:134-136 Observationele studie	4	BMI <18,5 kg/m² (n = 7) Normaal BMI 18,5-25 kg/m² (n = 380) Overgewicht: BMI 25-30 kg/m² (n = 715) Obesitas klasse 1: BMI 30-35 kg/m² (n = 422) Obesitas klasse 2: BMI 35-40 kg/m² (n = 135) Obesitas klasse 3: BMI ≥ 40 kg/m² (n = 48)	In de Dresden NOAC Registry worden patiënten prospectief gevolgd die naar verwachting ≥ 3 maanden een DOAC zullen gebruiken. Cardiovasculaire uitkomstmaten en bloedingen worden beoordeeld door een externe commissie. In totaal werden er tussen november 2011 en mei 2022 1707 patiënten geïnculdeerd. Indicatie van edoxaban was atriumfibrilleren in 73,8% van de gevallen, VTE in 25,5% van de gevallen en off-label in 0,7%. Follow-up was 949,5±562,1 dagen en gedurende 710,3±575,7 dagen werd edoxaban gebruikt. Resultaten Patiënten met een normaal BMI waren ouder (mediaan 76 interkwartiel range (IQR) 68-81 jaar vs. 69,5 IQR 63,5-78,0 jaar), en hadden vaker een verminderde nierfunctie met GFR <50 ml/min dan patiënten met obesitas klasse 3 (15,0% vs. 8,3%). Patiënten met obesitas klasse 3 gebruikten vaker edoxaban voor VTE (35,4% vs. 27,4%), hadden vaker hypertensie (89,6% vs. 67,4%), diabetes (52,1% vs. 18,9%) maar minder vaak actief of een voorgeschiedenis van kanker (10,4% vs. 21,3%) dan patiënten met een normaal BMI. Slechts 20,8% van de patiënten met obesitas klasse 3 gebruikte edoxaban 60 mg, de rest gebruikte edoxaban 30 mg. Edoxaban 60 mg werd door 33,2% van de patiënten met een normaal BMI gebruikt, de rest gebruikte edoxaban 30 mg (zie ook opmerking KNMP). <i>Uitkomstmaten</i> Het samengestelde eindpunt (beroerte, TIA, arteriële embolie, diep veneuze trombose (DVT), pulmonale embolie (PE)) kwam 2 keer voor bij obesitas klasse 3 en	- De Dresden NOAC Registry ontvangt giften van Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo en Pfizer. - In de tabel in het artikel staat beschreven dat 77,2% van alle patiënten edoxaban 30 mg 1x daags kreeg. In de aanvullende informatie Tabel S2, staat beschreven dat 77% juist een dosering van 60 mg 1x daags kreeg. Waarschijnlijk is er sprake van een verwisseling en kreeg de meerderheid 60 mg. - De resultaten per BMI-cohort zijn alleen als 'on-treatment' weergegeven. Dit betekent dat de uitkomst tijdens gebruik van edoxaban of binnen 3 dagen na staken opgetreden moet zijn. - Doordat dit een observationele studie is, is indicatiebias niet uit te sluiten.

			10 keer bij het normale BMI (HR 1,12; 95% BI 0,26-5,33). Ook majeure bloeding kwam 2 keer voor bij obesitas klasse 3, en 24 keer bij normaal BMI (HR 0,49; 95% BI 0,12-2,09). Opmerkingen auteurs De auteurs concluderen dat hun bevindingen vergelijkbaar zijn met die uit ENGAGE-AF en ETNA-AF, maar dat de mortaliteit in deze studie hoger lag. Ze wijten dit aan het grote aantal patiënten met kanker dat werd behandeld voor kanker-geassocieerde trombo-embolie. Dit is ook de eerste studie waarin ook VTE-patiënten worden meegenomen.	
Boriani G et al. Impact of weight on clinical outcomes of edoxaban therapy in atrial fibrillation patients included in the etna-af-europe registry. J. Clin. Med. 2021;10(13): 10.3390/jcm10132879 Observationele studie	4	<i>BMI <18,5 kg/m²</i> (n = 115) <i>Normaal BMI 18,5-25 kg/m²</i> (n = 3341) Mediaan 23,4; IQR 22,0-24,2 kg/m²) Gewicht Mediaan 65,0; IQR 59,0-72,0 <i>Overgewicht: BMI 25-30 kg/m²</i> (n = 5377) <i>Obesitas klasse 1: BMI 30-35 kg/m²</i> (n = 2544) <i>Obesitas klasse 2+3: BMI ≥ 35 kg/m²</i> (n = 1144, waarvan 352 met BMI ≥ 40 kg/m² (30,8%); mediaan 37,9; IQR 36,0-40,7 kg/m²)	Post-marketing observationele studie in 10 Europese landen. In de analyse werden 13.092 patiënten met edoxaban 30 of 60 mg 1x daags gestratificeerd o.b.v. gewicht en BMI. Follow-up was 1 jaar. Naast de event rates per jaar (% per patiëntjaar), werden hazard ratio's (HR) berekend. Deze werden gecorrigeerd voor CHA₂DS₂-VASc-score (waarin leeftijd zit verwerkt) en eGFR. Hieronder worden de resultaten per BMI-cohort gegeven, aangezien in het hoogste gewichtsc cohort (> 100 kg) slechts 22,1% een BMI ≥ 40 kg/m² heeft en 54,6% een BMI ≥ 35 kg/m². Resultaten Patiënten met een normaal BMI waren ouder (75,6±9,38 jaar vs. 68,4±9,73 jaar), en hadden vaker een lagere CrCl dan patiënten met obesitas klasse 2+3 (59,8±21,53 ml/min vs. 108,5±42,74 ml/min). Patiënten met obesitas klasse 2+3 hadden vaker hypertensie en diabetes, maar minder vaak een myocardinfarct of ischemische beroerte in de voorgeschiedenis dan patiënten met een normaal BMI. Daarnaast gebruikten patiënten met obesitas klasse 2+3 vaker edoxaban 60 mg dan patiënten met een normaal BMI (84,6% vs. 65,0%). Veiligheid en effectiviteit van edoxaban was vergelijkbaar	- De studie werd financieel gesteund door de fabrikant en deze werkte mee aan de publicatie. - Doordat dit een observationele (open label) studie is, is indicatiebias niet uit te sluiten. 90% van de patiënten zijn ouder dan 60 jaar. Hierdoor kan het moeilijk zijn om conclusies te trekken voor jongere patiënten.

		Gewicht Mediaan 108,0; IQR 99,0- 120,0 over alle BMI-categorieën in de range van 18,5 tot ≥ 40 kg/m². <i>Beroerte/SEE</i> - BMI ≥ 35 kg/m²: 17 gevallen, 0,69% per patiëntjaar - BMI 18,5-25 kg/m²: 22 gevallen, 0,69% per patiëntjaar HR_{adj} = 2,12 (95% BI 0,94-4,80) <i>Majeure bloeding</i> - BMI ≥ 35 kg/m²: 7 gevallen, 0,64% per patiëntjaar - BMI 18,5-25 kg/m²: 41 gevallen, 1,29% per patiëntjaar HR_{adj} = 0,83 (95% BI 0,35-1,95) Opmerkingen auteurs Na correctie van de HR voor CHA₂DS₂-VASc-score en eGFR, was er geen obesitas paradox zichtbaar. De auteurs wijzen hierbij op het belang van verminderde nierfunctie op uitkomsten bij atriumfibrilleren. Verder suggereren de auteurs dat standaard doseringen edoxaban voldoende effectief en veilig zijn bij obese patiënten.	
--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Belangrijkste resultaten	Opmerkingen KNMP
Russo V et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Extreme Obesity. Clin. Ther. 2021;43(9):1541-1549a Retrospectieve studie	BMI ≥ 40 kg/m²	Patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² en DOAC-gebruik met als indicatie atriumfibrilleren werden geïnccludeerd. Steady state plasmaconcentraties werden voor edoxaban afgenomen na 2, 4, 6, en 24 uur en bepaald middels een gecalibreerde anti-factor Xa-assay. De piek- en dalspiegels werden vergeleken met de normaalwaarden zoals bepaald in patiënten zonder obesitas (afkomstig van andere PK-studies). Er werden 13 patiënten met edoxaban geïnccludeerd, waarvan 9 patiënten 60 mg 1x per dag en 4 patiënten 30 mg 1x per dag gebruikten. De dosering van 30 mg per dag werd in alle gevallen te laag bevonden (inappropriate low dosing, dosering was onterecht verlaagd conform SmPC). Van de patiënten met 60 mg edoxaban, hadden 2/9 een subtherapeutische plasmaconcentratie. Van de patiënten met 30 mg edoxaban, hadden 3/4 een subtherapeutische plasmaconcentratie. De meerderheid van patiënten bij wie de plasmaconcentraties buiten de normaalwaarden vielen, kreeg edoxaban 30 mg (33%). Edoxaban 30 mg is geen significante risicofactor gebleken voor een subtherapeutische	• Er zijn geen therapeutische referentiewaarden voor DOAC's. De normaalwaarden waarmee de plasmaconcentraties in deze studie vergeleken zijn, zijn niet prospectief gevalideerd.

		plasmaconcentratie (HR 4.33 (0.13–139.22); P=0.13) Na multivariate analyse, was een onterechte lage dosering DOAC de enige risicofactor voor een subtherapeutische plasmaconcentratie in patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² (HR 24,28 (3,01-195,63; P = 0,0027). Opmerkingen auteurs De gebruikte analysemethode is niet de gouden standaard.	
Hokusai-VTE Investigators, Büller HR ea. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:1406-15. RCT	>100 kg	611 patiënten (360 met DVT, 251 met PE, >100 kg) kregen 60 mg edoxaban 1x daags (behalve patiënten met een ClCr ≥ 30 en ≤ 50 ml/min: 30 mg 1x per dag) gedurende 3-12 maanden. 654 patiënten (379 met DVT, 275 met PE, >100 kg) kregen warfarine. Het optreden van het primaire eindpunt (VTE) en secundaire eindpunt (klinisch relevante niet-majeure bloedingen) was voor edoxaban consistent met de andere gewichtssubgroepen (≤ 60 kg, > 60 kg en > 100 kg).	
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. 2021;19:1874–1882. Richtlijn	BMI > 40 kg/m ² of gewicht > 120 kg	Deze richtlijn vond geen onderzoeken naar edoxaban voor profylaxe of behandeling van VTE bij patiënten met BMI > 40 kg/m² of gewicht > 120 kg. De richtlijn adviseert daarom om bij deze indicaties geen edoxaban te gebruiken in deze patiëntpopulatie. Apixaban en rivaroxaban worden wel genoemd als behandelopties.	
SmPC Lixiana (10-01-2024)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² .	
EPAR Lixiana (03-07-2015)	>140 kg	“For 60 mg QD the plasma concentrations of edoxaban in patients with Body weight > 140 kg in relation to all patients in ENGAGE AF-TIMI 48 was reduced to ~60% for C_{max}, ~65% for AUC_{0-24,ss} and ~70% for C_{min}. A weak trend to a reduced efficacy of edoxaban 60 mg OD versus warfarin in heavy patients weighing >100 kg is visible (stroke/SEE, HR: 1.12; 95%CI: 0.70 to 1.78; mITT, overall study period) compared with patients weighing ≤ 100 kg (stroke/SEE, HR: 0.83; 95%CI: 0.70 to 0.98; mITT, overall study period). However, the HR in heavy patients is based on a small number of primary events (38 vs 33) and the efficacy of edoxaban 60 mg compared with warfarin appears to be maintained even in heavy patients (interaction p-value = 0.24).”	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	27-03-2024