

Morbide obesitas: vitamine K-antagonisten

6994

BMI = body mass index, TWD = totale wekelijkse dosering

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
-				
Overig	BMI / kg	Opmerkingen		
Mueller ea. Warfarin dosing and body mass index. Ann Pharmacother. 2014;48:584-8	Zie tabel.	In deze retrospectieve studie is gekeken naar de onderhoudsdosering warfarine van patiënten die al geruime tijd stabiel (minimaal 30 dagen) zijn ingesteld op warfarine. De TWD van warfarine bij (morbide) obesen ligt significant hoger dan bij patiënten met een normale BMI. Mueller stelt dat toename van één punt op de BMI -score de TWD toeneemt met 0,69 mg per week. Daarnaast is er een formule opgesteld om de wekelijkse dosering warfarine te berekenen: $12,34 + 0,699 \times \text{BMI}$. ► GIC: Mueller ea. hebben een tabel gemaakt waarin TWD warfarine per BMI-categorie is weergegeven. Zie onder.		
Patel JP ea. Anticoagulating obese patients in the modern era. Br J Haematol 2011.		In dit reviewartikel wordt gerefereerd naar Routledge et al waarin beïnvloedende factoren op de dosering van warfarine zijn onderzocht. Routledge concludeert dat een hoger lichaamsgewicht gepaard gaat met een hogere dosering warfarine. Dit verband is minder sterk dan de invloed van leeftijd op de dosering. Patel eindigt het artikel met de aanbeveling om regelmatig INR's te bepalen om de juiste vitamine K-antagonist dosering te hebben.		
Wallace ea. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. Thromb Thrombolysis. 2013 Jul;36	Zie tabel.	Deze retrospectieve studie onderzocht de initiële dosis warfarine in verhouding tot het bereiken van de therapeutische INR (INR 2-3) bij obesen ten opzichte van niet-obesen. Deze studie liep van 2006 tot 2011 waarbij 211 patiënten zijn geïnccludeerd. Er is gekeken naar de gemiddelde dagdosis warfarine uitgezet tegen de therapeutische- en subtherapeutische INR. Daarbij heeft stratificatie naar BMI plaatsgevonden. Wallace concludeert dat de werking van warfarine vertraagd intreedt bij (morbide) obese patiënten waardoor later therapeutische INR's worden behaald. Tevens zijn hogere doses warfarine nodig. Op basis van een soortgelijke studie met fenprocoumon (zu Schwabenissen) met soortgelijke resultaten oppert Wallace het advies de initiële warfarine dosis met 40 – 50 % te verhogen. ► GIC: Voor een tabel uit dit artikel, zie onder.		
Routledge ea. Factors affecting warfarin requirements. A prospective population study. Eur J Clin Pharmacol. 1979;15:319-22. (alleen abstract beschikbaar)		Deze studie onderzocht de beïnvloedende factoren op de dosering warfarine. Leeftijd beïnvloedde de warfarine dosering bij patiënten die warfarine gebruikten na veneuze trombo-embolie of coronaire ziekten (significant). Lichaamsgewicht beïnvloedde eveneens de warfarine dosering maar in mindere mate van leeftijd.		
Zu Schwabenissen ea. Obesity is associated with a slower response to initial phenprocoumon therapy whereas CYP2C9 genotypes are not. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:713-20.	Zie tabel.	In deze studie is gekeken naar beïnvloedende factoren (o.a. farmacogenetica en obesitas) op het instellen op fenprocoumon. In deze studie zijn 260 patiënten geïnccludeerd waarbij naast het meten van de INR en bijhouden van de dosering ook twee bloedmonsters werden afgenomen om het genotype te bepalen. Ook zijn de patiënten op BMI gestratificeerd om de invloed van BMI op het behalen van de INR waarde te bepalen. Naast de dosering en aantal dagen totdat de INR van minimaal twee was bereikt bij gebruik van fenprocoumon bij obesen en niet-obesen is tevens naar de farmacogenetica gekeken.		

Epub 2006 Jul 18.		In deze studie is slechts het polymorfisme uitgezet tegen de dosering per kilogram. Er is geen stratificatie van polymorfisme en BMI op de dosering fenprocoumon uitgevoerd. Zu Schwabenissen concludeert dat patiënten met obesitas een langere tijd nodig hebben om het INR-streefgebied te bereiken. Daarnaast is de onderhoudsdosering fenprocoumon hoger bij obesen ten opzichte van niet-obesen. ► GIC: voor tabel uit dit artikel, zie onder.
Rocca B et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC working group on thrombosis. Eur Heart J 2018;39:1672-86		Lichaamsgewicht en/of BMI kunnen de benodigde dosis van warfarine beïnvloeden. De klinische relevantie lijkt echter beperkt door de gebruikelijke INR monitoring en dosisaanpassingen die daarop volgen. Het is onbekend of de gebruikelijke therapeutische INR-range ook geldt voor patiënten met (morbide) obesitas.
De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist. Federatie van de Nederlandse Trombosediensten 2018.		Bij (morbide) obesitas duurt het gemiddeld langer voordat er een steady state wordt bereikt. Dit komt doordat patiënten met overgewicht initieel een hogere maximale dosisbehoefte hebben (~20%), door een verschil in volume distributie ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht. De maximale onderhoudsdosis per kg in de steady state is ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht lager bij patiënten met (morbide) obesitas. Dit komt door een verhoogde plasmaflow en glomerulaire hyperfiltratie waardoor de klaring door lever en nier in deze patiënten groter is (30-50% groter dan normaal). De klaring normaliseert weer bij het bereiken van een normaal gewicht na bijvoorbeeld bariatrische chirurgie.

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

Opmerkingen:

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	14-01-2019

Tabel uit Mueller ea. 2014.

Aantal	BMI	TWD	Min TWD	Max TWD
235	18,5-25	27,70	4	85
157	31-35	34,26	8,75	84
71	36-40	35,90	7,0	87,5
49	>40	45,77	14,0	105

Tabel uit Wallace ea. 2013

	Ondergewicht	Normaal	Overgewicht	Obesitas	Morbide obesitas
BMI (kg/m ²)	<18	18-25	25-30	30-40	>40
Aantal ptn	10	45	48	71	37
Gemiddelde dagdosering warfarine (mg) (Therapeutisch INR vs subtherapeutische INR)	3,5 vs 4,9 (niet sign)	5,1 vs 5,0 (niet sign)	7,0 vs 5,6 (wel sign)	6,3 vs 6,6 (niet sign)	7,1 vs 7,6 (niet sign)
Baseline INR		1.18		1.11	
Behalen van therapeutische INR (%)	+90	71,1	+ 63	42,3	38,0

Aantal dagen voordat 50% van de patiënten therapeutische INR behaalt	6	6	6	8	10
Warfarine dagdosering (mg) bij ontslag	4,3	4,4	5,3	6,7	6,7

Tabel uit Zu Schwabenissen ea. 2006

totdat INR 2 wordt behaald	Totale dosering	Totale dosering per kg	Totaal aantal dagen	Onderhoudsdosering per dag	Onderhoudsdosering per kg per dag
Obees (BMI > 30 kg/m ²)	35,8*	0,38	8,5*	2,3	0,008*
Niet obees (20-25 kg/m ²)	25,9	0,38	6,09	2,1	0,010

Afhandelingstekst	Bij (morbide) obesitas is een hogere dosering nodig (zowel start- als onderhoud). Uit eerder onderzoek is gebleken dat het nodig was om de normale dosering te verhogen met 20-30%. 1. ga na of de trombosedienst ervan op de hoogte is dat de patiënt morbide obesitas heeft Klinische gevolgen: Op basis van een retrospectieve- en prospectieve studie met warfarine en een prospectieve studie van fenprocoumon lijkt de toename in BMI samen te hangen met toename in de initiële- en onderhoudsdosering met fenprocoumon en warfarine. Dergelijke studies ontbreken vooralsnog bij acenocoumarol. Door het hanteren van het gestandaardiseerde startdoseerschema bij obesen duurt het langer alvorens de streefwaarde van de INR wordt bereikt. Achtergrondinformatie: Morbide obesitas is gedefinieerd als een BMI van 40 kg/m² of meer. Meer informatie vindt u op de website van de Nederlandse Vereniging voor Metabole en Bariatrische Chirurgie: www.dsmbs.nl. Literatuur: Zie risicoanalyse.
-------------------	---