

Morbide obesitas: rivaroxaban

6996

PD = farmacodynamie, PK = farmacokinetiek, PT = protrombinetijd, BSA = lichaamsoppervlak, LBM = lean body mass, RYGB = Roux-en-Y gastric bypass, SG = sleeve gastrectomy, Vd = verdelingsvolume.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Willmann S ea. Integrated population pharmacokinetic analysis of rivaroxaban across multiple patient populations. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2018;7:309-20	0	58,9 -112 kg (mediaan 81 kg)	Met gegevens van 4918 patiënten uit 7 klinische onderzoeken (6 fase II en 1 fase III) is een farmacokinetisch model ontwikkeld voor rivaroxaban. In de onderzoeken werd rivaroxaban gebruikt voor verschillende indicaties en in verschillende doseringen. Nierfunctie (modified Cockcroft Gault), comedicaatie en studiepopulatie waren van invloed op rivaroxabanklaring, waarna gewicht nog een kleine invloed had ter correctie van overschatte klaring op basis van nierfunctie. Leeftijd, gewicht en geslacht hadden invloed op verdelingsvolume. De biologische beschikbaarheid werd beïnvloed door de dosis.	GIC: de fabrikant financierde deze studie en werkte eraan mee.
Kröll D ea. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban in obese patients prior to and after bariatric surgery. Br J Clin Pharmacol 2017;83:1466-1475.	2	SG (n=6) BMI 44,6 kg/m ² (38,3-50,6 kg/m ²) Gewicht: 137,0 kg (112-153 kg) RYGB (n=6) BMI 38,2 kg/m ² (35,4-42,5 kg/m ²) Gewicht: 101,5 kg (96-120 kg)	AUC bij 12 obese patiënten die 1-malig oraal 10 mg rivaroxaban kregen verschilde (voor operatie) niet significant van AUC bij gezonde vrijwilligers (literatuurgegevens) die dezelfde dosis en dezelfde formulering kregen: 952,6 µg/uur/l vs. 1020 µg/uur/l. AUC rivaroxaban niet significant verschillend voor en na BC (zie risicoanalyse BC).	Profylaxe bij operatie (10 mg dosering)
Safouris A ea. Rivaroxaban presents a better pharmacokinetic profile than dabigatran in an obese non-diabetic stroke patient.	1	BMI 39,6 kg/m ² 124 kg	Therapeutische spiegels van rivaroxaban 1 dd 20 mg bij man (67 jaar) bereikt na 5 dagen: - Cmax 200 ng/mL, Cmin 30 ng/mL	Preventie CVA (20 mg) Geen relevante comedicaatie. Therapeutische waarden 25-75 percentiel rivaroxaban:

Journal of the Neurological Sciences. 2014;346: 366-7			NB. Eerder werden met dabigatran 2 dd 150 mg subtherapeutische spiegels gemeten.	- Cmax 175-360 ng/mL - Cmin 19-60 ng/mL Auteurs: rivaroxaban slechts 35% renaal geklaard (dabigatran 80%). Rivaroxaban mogelijk goede optie bij patiënten met morbide obesitas zonder diabetes.
Kubitza D ea. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. Journal of Clinical Pharmacology 2007;47: 218-26.	3	BMI 43,5 ± 4,2 kg/m ² vs. 24,3 ± 2,3 kg/m ² Gewicht: 132 ± 9,9 kg vs. 74 ± 2,2 kg	Kleine veranderingen in PK-parameters bij eenmalige toediening rivaroxaban 10 mg bij 12 gezonde vrijwilligers met (morbide) obesitas t.o.v. 12 gezonde vrijwilligers zonder obesitas (leeftijd 20-54 jaar): - AUC was 12,2% hoger t.o.v. referentiegroep (1155 vs 1029 µg*h/L) - Geen verschil in Cmax, t _{1/2} PD-parameters: - Maximale remming factor Xa was 9,0% lager t.o.v. referentiegroep (41,70 vs. 45,80% remming) - AUC van remming factor Xa-activiteit was 13,1% hoger t.o.v. referentiegroep (548,0 vs 484,4 %*h) - Maximale remming van PT was 17,5% lager t.o.v. referentiegroep (46,60 vs. 56,50% remming) - AUC van remming factor Xa-activiteit was 8,6% lager t.o.v. referentiegroep (420,5 vs 460,0 %*h)	Profylaxe bij operatie (10 mg) Onduidelijk hoeveel patiënten van de 'morbide obesitas groep' daadwerkelijk morbide obesitas hadden. Mannen in de 'morbide obesitas groep' hadden een 15% lagere AUC t.o.v. vrouwen. Auteurs: dit verschil is niet klinisch relevant. Auteurs: de verschillen in PK-parameters zijn niet klinisch relevant. Dosisaanpassing voor alleen het gewicht is niet noodzakelijk. ► GIC: auteurs stelden Xa-activiteit op 0% op het moment van toediening rivaroxaban en volgden verloop remming Xa-activiteit in de tijd (follow-up 2 dagen). Hiermee AUC-curve gemaakt.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Martin K ea. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016 ;14:1308-13	o.a. > 40 kg/m ² > 120 kg	Auteurs noemen beperkingen van beschikbare gegevens over DOAC's bij (morbide) obese patiënten en geven leidraad: - Er zijn geen grote gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken met DOAC's bij obese patiënten. - In subgroepanalyses m.b.t. obese patiënten die meededen aan fase III-studies zijn weinig gegevens van patiënten met een extreem gewicht meegenomen. - In PK/PD-studies met DOAC's is een afname in blootstelling, C _{max} en halfwaardetijd waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk. - Therapeutische spiegels zijn niet gedefinieerd voor DOAC's. - In de gevonden bloedspiegels zijn veel interindividuele verschillen.	GIC: De auteurs maken geen onderscheid tussen de DOACs en noemen anti-factor Xa als maat voor effectiviteit. Deze uitkomstmaat wordt in het algemeen bij DOACs niet als enige eindpunt genomen. Andere maten zijn DOAC-spiegels of harde klinische eindpunten op gebied van effectiviteit en veiligheid..

		- Auteurs raden gebruik van DOAC's af bij patiënten met lichaamsgewicht > 120 kg of BMI > 40 kg/m². - Als toch DOAC's worden toegepast bij gewicht > 120 kg of BMI > 40 kg/m², dan adviseren de auteurs om piek- en dal spiegels te bepalen, voor rivaroxaban aan de hand van anti-factor-Xa. Is spiegel buiten verwachte range? Dan overstappen op vitamine K-antagonist (VKA).	
Mueck W ea. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thrombosis and Haemostasis. 2008;100:365-461.	Tot 120 kg (gemiddeld 74 kg) BSA tot 2,41 (gemiddeld 1,83) (gem. lengte 1,67 m, gem. BMI 26,5)	Vd stijgt met 6,4% per 0,1 m ² boven 1,84 m ²	Auteurs: stijging Vd zal weinig invloed op PK hebben. Vaste dosering van rivaroxaban zal mogelijk zijn ook in de extreme populaties. ► GIC: rekenvoorbeeld → een patiënt met BMI 41,5 kg/m² (1,70 m en 120 kg) heeft BSA van 2,38-2,44 m² (Mosteller of Haycock). Vd stijgt dan met 34,6-38,4%.
Mueck W ea. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor--in patients undergoing major orthopaedic surgery. Clin Pharmacokinet 2008;47:203-16.	Heup-operatie (n=517) Gewicht: mediaan 76 kg (45-125 kg) LBM mediaan 51 kg (34-81 kg) Lichaams-oppervlak: mediaan 1,85 m² (1,30-2,50 m²) Knie-operatie (n=492) Gewicht: mediaan 86 kg (50-173 kg) LBM mediaan 51 kg (28-83 kg) Lichaams-oppervlak: mediaan 1,95 m² (1,42-2,72 m²)	Fase II-studie. Patiënten kregen via randomisatie oraal rivaroxaban 2,5, 5, 10, 20 of 30 mg tweemaal per dag tijdens de maaltijd of binnen 2 uur na de maaltijd of subcutaan enoxaparine. Bij patiënten in de heupstudie steeg Vd rivaroxaban met 1,8% per kg boven het mediane LBM van 51 kg (en vice versa). Voorbeeld van gevolg: blootstelling ongeveer 38% hoger bij een patiënt met een LBM van 30 kg. Bij patiënten in de kniestudie steeg Vd met 6,7% per 0,1 m² meer ten opzichte van de mediane oppervlakte van 1,95 m² (en vice versa). Voorbeeld van gevolg: blootstelling was ongeveer 37% hoger bij een patiënt met een BSA van 1,40 m².	Auteurs: Lichaamsgewicht beïnvloedde het effect van rivaroxaban op FXa-activiteit in de knie- en de heupstudie, maar dat was klinisch niet relevant. Er waren weinig patiënten met een extreem lichaamsgewicht geïnccludeerd. Om definitieve uitspraken te doen over de invloed van extreme demografische factoren (zoals extreem overgewicht), zijn fase III-studies nodig.

SPC Xarelto 6 september 2018		Uitersten in lichaamsgewicht (< 50 kg of > 120 kg) hadden slechts een kleine invloed op de plasmaconcentraties rivaroxaban (minder dan 25%).	Aanpassen van de dosering is niet nodig.
------------------------------	--	--	--

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

Opmerkingen:

- Er zijn geen fase III-studies gevonden met gegevens over toepassing van rivaroxaban specifiek bij morbide obese patiënten. Navraag bij de fabrikant leverde ook geen aanvullende informatie op.
- Er is geen informatie gevonden over toepassing van rivaroxaban bij patiënten met een BMI > 50 kg/m².
- In de onderbouwende studies is een lage dosering rivaroxaban (10 mg) gebruikt, met als indicatie profylaxe. Van de lage dosering is bekend dat deze minder beïnvloed wordt door inname van voedsel.,

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	20 mei 2019