

Morbide obesitas: fondaparinux

7001

BMI = body mass index, aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd, sc = subcutaan, VTE = veneuze trombo-embolie, SCr = serumcreatinineconcentratie

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Martinez L et al. Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor Xa concentrations in patients with morbid obesity. Am J Health Syst Pharm. 2011;68:1716-22.	2	BMI gemiddeld 51,2 kg/m ² (n = 45)	<ul style="list-style-type: none"> • De steady-state anti-Xa spiegels werden bepaald bij patiënten die 1x per dag 2,5 mg fondaparinux kregen. • Van de in totaal 47 bepalingen vielen 20 anti-Xa spiegels (43%) binnen de referentiewaarden van 0,3-0,5mg/L, 22 spiegels (47%) waren lager dan 0,3mg/L en 5 spiegels (11%) waren hoger dan 0,5mg/L. • De nierfunctie verschilde significant tussen de groepen patiënten: patiënten met anti-Xa spiegels >0,5mg/mL hadden hogere SCr concentraties (1,12±0,45 mg/dL) dan de patiënten met anti-Xa spiegels van 0,3-0,5mg/mL (0,77±0,19mg/dL) en anti-Xa spiegels <0,3mg/mL (0,68±0,20). • De overige parameters (gewicht, BMI, leeftijd etc.) verschilden niet tussen de groepen met verschillende anti-Xa spiegels. • Er waren in de 30 dagen na ontslag geen trombo-embolische events. • Eén patiënt kreeg een lichte bloeding tijdens ziekenhuisopname maar deze stopte zonder interventie. De anti-Xa-spiegel was 0,41 mg/L. • Eén patiënt werd 29 dagen na ontslag opnieuw opgenomen vanwege een gastro-intestinale bloeding. De anti-factor Xa-spiegel was eerder 0,35 mg/L. 	<p>Profylactisch</p> <p>Conclusie auteurs: Na toediening van 2,5mg fondaparinux sc per dag werd in 53% van de metingen therapeutische of suprathérapeutische anti-Xa spiegels gezien.</p> <p>Opmerkingen auteurs: Beperkingen van de studie: retrospectieve studie, kleine populatie, geen controlegroep met patiënten zonder obesitas, 1 bepaling per patiënt, er is niet gekeken naar de samenstelling van het lichaamsgewicht (lean body weight of vetpercentage) en geen lange termijn uitkomsten.</p> <p>De relatie tussen anti-factor Xa spiegels en klinische uitkomsten is niet bevestigd. Dus de klinische gevolgen van lage anti-factor Xa-spiegels bij patiënten met morbide obesitas zijn niet bekend.</p> <p>Opmerkingen GIC: Het lijkt hier meer om de invloed van nierfunctie te gaan dan de invloed van gewicht. Aangezien het BMI en gewicht niet verschilden tussen de groepen met verschillende anti-Xa spiegels.</p>
Davidson BL et al. Effect of obesity on outcomes after fondaparinux, enoxaparin, or heparin treatment for acute venous thromboembolism in the Matisse trials. J Thromb	4	Fondaparinux: BMI ≥30kg/m ² (mediaan 33,0 kg/m ² , range	<ul style="list-style-type: none"> • Studie waarbij de effectiviteit en veiligheid van fondaparinux versus heparine (enoxaparine of ongefractioneerd heparine) bij de behandeling van VTE werd vergeleken in patiënten met een gewicht ≤100kg en >100kg en met 	<p>Therapeutisch</p> <p>Conclusie auteurs: Er werden geen verschillen gevonden in effectiviteit en veiligheid van zowel fondaparinux als heparines</p>

<p>Haemost. 2007;5:1191-4.</p> <p>Patel JP et al. Anticoagulating obese patients in the modern era. Br J Haematol. 2011;155:137-49.</p>		<p>30,0-80,3 kg/m²) (n = 594)</p> <p>>100 kg (mediaan 110,0 kg, range 100,5-175,5 kg) (n = 251)</p> <p>Heparine (controle-groep): BMI ≥30kg/m² (mediaan 33,2 kg/m², range 30,0-78,1 kg/m²) (n = 622)</p> <p>>100 kg (mediaan 111,0 kg, range 100,5-216,7 kg) (n = 245)</p>	<p>een BMI<30 en ≥30kg/m². Hiervoor werden de uitkomsten van de Matisse trials gebruikt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2201 patiënten kregen fondaparinux gedoseerd op lichaamsgewicht (5mg, 7,5mg of 10 mg/dag subcutaan bij een lichaamsgewicht van respectievelijk <50kg, 50-100kg en >100kg). 	<p>tussen obese en niet-obese patiënten.</p> <p>1x per dag 10 mg fondaparinux sc bij patiënten > 100 kg is even veilig en effectief als vergelijkbare therapie die gecorrigeerd waren voor gewicht en/of aPTT en therapie bij patiënten < 100 kg en een BMI < 30 kg/m².</p> <p>Opmerkingen Patel et al.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deze uitkomst suggereert dat een hogere dosering fondaparinux bij een hoger gewicht noodzakelijk is bij de behandeling van VTE. Wat de relatie tussen klaring en lichaamsgewicht bevestigt.
---	--	---	---	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
<p>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</p>		<p>Verwijst naar Matisse-trial. Consensus: bij behandeling van diep veneuze trombose en longembolie wordt de dosering van fondaparinux aangepast naar lichaamsgewicht. Bij profylaxe suggereren de beschikbare data dat er bij een vaste dosering van 2,5 mg per dag een verminderde anti-Xa-activiteit is. Klinische gegevens die dosisaanpassing ondersteunen, ontbreken echter.</p>	
<p>Vandiver JW et al. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:475-81.</p>			<p>Advies voor het gebruik fondaparinux ter profylaxe van VTE bij patiënten met morbide obesitas (BMI≥40kg/m²) met een normale nierfunctie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van enoxaparine. Als niet gesubstitueerd kan worden gebruikt dan de standaarddosering fondaparinux van 2,5mg/dag subcutaan.
<p>SPC Arixtra (rev. 26) 08-11-2016</p>		<p><u>Farmacokinetische eigenschappen:</u> de plasmaklaring van fondaparinux neemt</p>	

		toe met het lichaamsgewicht (9% toename per 10 kg).	
Interne data analyse Aspen (directe communicatie)		<p><u>Behandeling van VTE (2 studies):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 119 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 159 kg. - 132 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 176 kg. <p>NB: dit zijn de 'Matisse trials' die ook door Davidson et al gebruikt zijn.</p> <p><u>Profylaxe van VTE (5 studies):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - studie met 5 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 115 kg. - studie met 5 verschillende doseringsregimes zwaarste patiënt 135 kg: <ul style="list-style-type: none"> - 0,75 mg: tot 127 kg (21 p. BMI > 35) - 1,5 mg: tot 135 kg (18 p. BMI > 35) - 3 mg: tot 121 kg (15 p. BMI > 35) - 6 mg: tot 115 kg (9 p. BMI > 35) - 8 mg: tot 111 kg (6 p. BMI > 35) - studie met 92 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 215 kg. De dosis was 2,5 mg. - studie met 14 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 111 kg. - studie met 135 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 163 kg. De dosis was 2,5 mg. <p><u>Profylaxe van VTE (5 studies waarbij alleen range gewichten gegeven is):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - De zwaarste patiënt was 169 kg - De zwaarste patiënt was 166 kg. - De zwaarste patiënt was 125 kg. - De zwaarste patiënt was 135 kg. - De zwaarste patiënt was 158,8 kg <p><u>Acuut coronair syndroom (3 studies):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 591 patiënten > 100 kg. Dit is de OASIS-5 trial waarin o.a. geconcludeerd werd dat bij 2,5 mg 1x per dag de bloedingen afnamen bij toenemend gewicht. - 388 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 150 kg. - 195 patiënten > 100 kg. De zwaarste patiënt was 170 kg. 	<p>GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de hiernaast genoemde aantallen patiënten zaten allemaal in de interventiegroep en kregen fondaparinux. Er zijn geen uitkomsten gegeven. - 2,5 mg is de normale profylactische dosering van fondaparinux. De zwaarste patiënten (tot 135 kg) zaten in de groep van 1,5 mg. Het absolute aantal patiënten met een BMI > 35 kg/m² was het hoogst bij de lage doseringen. Qua percentage op de hele groep ging het om 8,5 – 12,5% patiënten met obesitas per doseringsgroep. - De studie met de zwaarste patiënt (profylactisch) heeft geen subanalyse op gewicht uitgevoerd (Agnelli et al. 2005).

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

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	14-10-2019

