

Morbide obesitas: apixaban

7037

AF = atriumfibrilleren, AUC = area under the curve, BMI = body mass index, Cmax = maximale concentratie, Cl_R = renale klaring, Cl_T = totale klaring, CVA = cerebrovasculair accident, PD = farmacodynamie, PK = farmacokinetiek, RR = relatief risico, Vss = verdelingsvolume steady state, NvAF = preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren, SE = systemische embolie, VTE = veneuze trombo-embolie, W = gewicht.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Upreti VV ea. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;76:908-16	3	BMI 42,6 kg/m ² (32-54 kg/m ²) vs. 26,3 kg/m ² (22-30 kg/m ²) Gewicht: 137 kg (120-175 kg) vs. 75 kg (67-84 kg)	Kleine veranderingen in PK-parameters bij eenmalige toediening apixaban 10 mg bij 19 gezonde vrijwilligers met (morbide) obesitas t.o.v. 18 gezonde vrijwilligers zonder obesitas (leeftijd 18-43 jaar): - Cmax 30,8% lager t.o.v. referentiegroep (144 vs. 207 ng/mL) - AUC 22,9% lager t.o.v. referentiegroep (1561 vs 2024 ng/mL) - t _{1/2} 27% lager t.o.v. referentiegroep (8,8 vs. 12,0 h) - Vss/F 24,0% hoger t.o.v. referentiegroep (75,6 vs. 61,0 L) - Cl _R 41,3% hoger t.o.v. referentiegroep (17,8 vs. 12,6 mL/min) - Cl _T 30% hoger t.o.v. referentiegroep (106,8 vs. 82,3 mL/min) PD-parameters: - Activiteit anti-factor Xa na 3 uur 33,7% lager t.o.v. referentiegroep (1,85 vs. 2,79 IU/mL) - Activiteit anti-factor Xa na 12 uur 9,1% lager t.o.v. referentiegroep (0,70 vs. 0,77 IU/mL)	GIC: In de groep 'morbide obesitas' hadden 13/19 een BMI > 40 en 18/19 een BMI > 35 zonder comorbiditeit. Daarnaast relatief meer mannen in 'morbide obesitas' groep (84%) t.o.v. referentiegroep (44%). Auteurs: De verschillen in PK-parameters zijn niet klinisch relevant. Dosisaanpassing voor het gewicht is niet noodzakelijk. Er was 3 uur na toediening een trend tussen een lagere anti-factor Xa-activiteit en toenemend lichaamsgewicht te zien. Na 12 uur was de anti-Xa-activiteit vergelijkbaar tussen de groepen.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SPC Eliquis 14 januari 2016.	Gewicht: > 120 kg vs. 65-85 kg	- Blootstelling apixaban ongeveer 30% lager bij lichaamsgewicht > 120 kg vergeleken met proefpersonen met lichaamsgewicht van 65 tot 85 kg.	<u>Lichaamsgewicht:</u> Bij profylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie is geen dosisaanpassing nodig NvAF - Er is geen dosisaanpassing nodig, behalve als aan de criteria voor dosisverlaging wordt voldaan (zie Dosisverlaging aan het begin van rubriek 4.2).

Choi Y ea. Apixaban is safe and effective in morbidly obese patients: a retrospective analysis of 390 patients with BMI ≥ 40. Blood 2017 130:1105;	BMI: Gemiddeld 45,8 kg/m² in apixaban-groep (n = 181) Gemiddeld 46,6 kg/m² in warfarine-groep (n = 209) BMI ≥ 50 kg/m²: n = 37 in apixaban-groep n = 46 in warfarine-groep	Onderzoek met gegevens uit medische dossiers van morbide obese patiënten die antistolling kregen vanwege een voorgeschiedenis van VTE en/of vanwege atriumfibrilleren. 181 patiënten kregen apixaban (dosering onbekend) en 209 warfarine, Bij de patiënten met VTE in de voorgeschiedenis trad een nieuwe VTE op bij 1 van de 58 apixabangebruikers (1,7%) en bij 1 van de 88 warfarinegebruikers (1,1%): OR 1,53, p = 0,76 Bij patiënten met atriumfibrilleren trad een beroerte op bij 1 van de 124 apixabangebruikers (0,8%) en bij 3 van de 124 warfarinegebruikers (2,4%): OR 0,33, p = 0,31 Bloeding trad op bij 15 van de 181 apixabangebruikers (8,3%) en bij 25 van de 209 warfarinegebruikers (12%): OR 0,67, p = 0,23. Majeure bloeding trad op bij 1 van de 181 apixabangebruikers (0,6%) en bij 9 van de 209 warfarinegebruikers (4,3%): OR 0,12, p = 0,02	Auteurs: Deze studie had onvoldoende power om statistisch significante verschillen in voorkomen van trombotische gebeurtenissen te identificeren. Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek is nodig om de resultaten uit dit onderzoek te bevestigen. GIC: De gebruikte dosering van apixaban is onbekend. De resultaten suggereren dat apixaban bij morbide obese patiënten met atriumfibrilleren of met VTE in de voorgeschiedenis niet inferieur zou zijn aan warfarine. De studie had echter onvoldoende power om een eventueel statistisch significant verschil aan te kunnen tonen.
Sandhu RK ea. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. Eur Heart J. 2016;37:2869-2878 + Supplementary Appendix	Patiënten met apixaban, warfarine of placebo BMI 18,5 tot 25 kg/m² (n = 4052) BMI 25 tot 30 kg/m² (n = 6702) BMI 30 tot 35 kg/m² (n = 4379) BMI 35 tot 40 kg/m² (n = 1774) BMI ≥ 40 kg/m² (n = 1006)	17.913 patiënten met atriumfibrilleren die tenminste 1 risicofactor voor beroerte hadden, kregen via randomisatie apixaban 5 mg 2x per dag (of 2,5 mg 2x per dag) of warfarine (of gematchte placebo) -Primaire uitkomst was beroerte of systemische embolie . -Sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor BMI-klasse I (≥ 30 tot 35 kg/m²), klasse II (35 tot 40 kg/m²) en III (≥ 40 kg/m²) -Eindpunten voor veiligheid en effectiviteit bleken bij apixaban en warfarine onveranderd in deze hogere BMI-klassen. - Bij patiënten met morbide obesitas was er geen significant verschil tussen het optreden van bloedingen bij apixaban en warfarine. <u>Supplementary Appendix</u> <u>Risico op primaire uitkomst per gewichtscategorie (BMI 18,5-25 kg/m² als referentie)</u> BMI ≥ 40 kg/m²: -Beroerte/SE 0,92% per jaar voor apixaban, 1,04% per jaar voor warfarine, HR 0,88, (95% BI 0,35-	GIC: Gewicht van de geïnccludeerde patiënten is onbekend, evenals de bovengrens van de BMI. De resultaten suggereren dat apixaban bij morbide obese patiënten niet inferieur is aan warfarine. Beroerte/SE trad onder apixabangebruikers minder vaak op bij morbide obesen dan bij patiënten met een normale BMI. Dit geldt ook voor bloeding als bijwerking. Of deze verschillen statistisch significant en klinisch relevant zijn, is niet bekend.

		2,18) BMI 35-40 kg/m²: -Beroerte/SE 0,42% per jaar voor apixaban, 1,32% per jaar voor warfarine, HR 0,31 (95% BI 0,13-0,74) BMI 30-35 kg/m²: -Beroerte/SE 1,20% per jaar voor apixaban, 1,33% per jaar voor warfarine, HR 0,91 (95% BI 0,62-1,34) BMI 25-30 kg/m²: -Beroerte/SE 1,37% per jaar voor apixaban, 1,47% per jaar voor warfarine, HR 0,93 (95%BI 0,69-1,26) BMI 18,5-25 kg/m²: -Beroerte/SE 1,65% per jaar voor apixaban, 2,36% per jaar voor warfarine, HR 0,70 (95%BI 0,50-0,97) <u>Risico op bloeding per gewichtscategorie (BMI 18,5-<25 kg/m² als referentie)</u> BMI ≥ 40 kg/m²: 1,38% per jaar voor apixaban, 1,85% per jaar voor warfarine, HR 0,74 , (95% BI 0,35-1,57) BMI 35-40 kg/m²: 2,16% per jaar voor apixaban, 2,36% per jaar voor warfarine, HR 0,92, (95% BI 0,57-1,48) BMI 30-35 kg/m²: 2,26% per jaar voor apixaban, 2,76% per jaar voor warfarine, HR 0,82 (95% BI 0,62-1,09) BMI 25-30 kg/m²: 2,04% per jaar voor apixaban, 2,82% per jaar voor warfarine, HR 0,73 (95%BI 0,57-0,92) BMI 18,5-25 kg/m²: 2,22% per jaar voor apixaban, 4,70% per jaar voor warfarine, HR 0,47 (95%BI 0,36-0,63)	
Agnelli G ea. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:799-808 + Supplementary Appendix	Patiënten die apixaban (n = 2691) of enoxaparine + warfarine (n = 2704) kregen	In totaal 5395 patiënten met acute veneuze trombo-embolie kregen: - apixaban 10 mg 2x daags gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x per dag voor 6 maanden Of: -subcutaan enoxaparine 1 mg/kg/12 uur gedurende tenminste 5 dagen (tot INR 2,0), waarbij gelijktijdig warfarine werd gestart (conventionele behandeling) Primaire uitkomstmaat was recidief van symptomatische veneuze trombo-embolie of sterfte door veneuze trombo-embolie. Veiligheidsuitkomsten: majeure bloeding of samengesteld eindpunt majeure bloeding + klinisch relevante niet-majeure bloeding.	Auteurs: effectiviteit en veiligheid van apixaban waren consistent over een brede range van subgroepen waaronder patiënten > 100 kg. ► GIC: geen subgroep met morbide obesitas, alleen vanaf BMI> 35 kg/m² (zie gegevens Supplementary Appendix).

		<u>Supplementary Appendix:</u> <u>Optreden primaire uitkomstmaat per BMI-categorie:</u> BMI 25-30 kg/m²: bij 27 van 985 patiënten in apixabangroep (2,7%), bij 26 van 1014 patiënten in conventionele groep (2,6%) BMI 30-35 kg/m²: bij 9 van 568 patiënten in apixabangroep (1,6%), bij 16 van 575 patiënten in conventionele groep (2,8%) BMI >35 kg/m²: bij 7 van 349 patiënten in apixabangroep (2,0%) en bij 12 van 335 patiënten in conventionele groep (3,6%). <u>Optreden veiligheidsuitkomst per BMI-categorie:</u> BMI ≥25-30 kg/m²: bij 7 van 999 patiënten in apixabangroep (0,7%), bij 17 van 1029 patiënten in conventionele groep (1,7%) BMI 30-35 kg/m²: bij 1 van 575 patiënten in apixabangroep (0,2%), bij 8 van 587 patiënten in conventionele groep (1,4%) BMI >35 kg/m²: bij 2 van 362 patiënten in apixabangroep (0,6%) en bij 12 van 343 patiënten in conventionele groep (3,5%).	
--	--	--	--

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	20 mei 2019