

Morbide obesitas: Clopidogrel

7051

BMI = body mass index; ASA = acetylsalicylzuur; RR = relatief risico; rRR = *ratio of Relative Risk*; BI = betrouwbaarheidsinterval; PCI = Percutane Coronaire Interventie; i.v. = intraveneus

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Samant S et al. Identifying clinically relevant sources of variability: the clopidogrel challenge. Clin Pharmacol Ther 2017;101:264-73.	0	BMI: Obees: > 35 kg/m ² Overgewicht: 25 t/m 35 kg/m ² Normaal gewicht: < 25 kg/m ²	PK/PD-studie, o.a. effect van BMI voorspeld m.b.v. een PK/PD-model. Maximale trombocytenactiviteit: BMI > 35 kg/m ² : 40 ± 13,5 % BMI: 25 t/m 35 kg/m ² : 35,3 ± 12,3 % BMI < 25 kg/m ² : 30,4 ± 11,5 %	Auteurs: Obesitas is geassocieerd met downregulatie van CYP3A4 en een verminderde hepatische perfusie. Ook is de blootstelling aan de actieve metaboliet clopidogrel lager. De uitgevoerde populatie-analyse laat een verminderde bioactivatie van clopidogrel door CYP-enzymen zien bij patiënten met een hogere BMI. Uit de simulatie blijkt dat een hogere onderhoudsdosis nodig is bij (ernstig) obese patiënten.
Doğan A, et al. Effect of obesity and serum leptin level on clopidogrel resistance. Turk Kardiyol Dern Ars. 2016;44:548-53	4	BMI ≥ 30 kg/m ² (n = 30) < 30 kg/m ² (n = 70)	Bij BMI > 30 kg/m ² werd vaker clopidogrelresistentie waargenomen (p = 0,015). Overige factoren waren niet gerelateerd aan clopidogrel resistentie.	
Pankert M, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. Am J Cardiol. 2014;113:54-9	4	BMI: Obees: Klasse 1: 30 t/m 34,9 kg/m ² (n = 264) Klasse 2: 35 t/m 39,9 kg/m ² (n = 57) Klasse 3 (morbide obees): ≥ 40 kg/m ² (n = 15)	Patiënten met onderhoudsdosering clopidogrel 75 of 150 mg per dag of prasugrel 10 mg per dag, alles in combinatie met 75 mg acetylsalicylzuur per dag Na 1 maand bloedafname om trombocytenactiviteit te bepalen. Er was geen significant verschil in het optreden van stenttrombose tussen obese en niet-obese patiënten. Ook werd geen significante associatie gevonden tussen trombocytenactiviteit en stenttrombose. De trombocytenactiviteit tijdens behandeling was groter naarmate de BMI hoger was (p < 0,0001 voor alle behandelgroepen). Voor clopidogrel	Auteurs: het vaker optreden van bloedingen bij niet-obese patiënten is mogelijk te verklaren doordat er meer hyperresponders waren in de niet-obese groep en meer hyporesponders in de obese groep. De resultaten suggereren dat obesitas alleen geassocieerd is met een verminderde respons op trombocytenaggregatierepressoren als er ook sprake is van metabool syndroom. Meer onderzoek is nodig.

		Niet obees: BMI < 30 kg/m² (n = 1206) 75 mg "platelet reactivity index" 68% in groep met morbide obesitas t.o.v. 40% in de groep met normaal gewicht. Voor clopidogrel 150 mg 61% versus 37%. De verhoging van de trombocytenactiviteit bij obese patiënten was significant in de groep met metabool syndroom (n = 222) vergeleken met de groep zonder metabool syndroom (n = 114) en vergeleken met niet-obese patiënten (voor alles p < 0,01). Voor clopidogrel 75 mg "platelet reactivity index" respectievelijk 59%, 43% en 40%. Voor clopidogrel 150 mg respectievelijk 60%, 35% en 37%. Bloedingen traden significant vaker op bij niet-obese patiënten (OR 1,7; 95%BI 1,1-2,8).	
Darlington A, et al. Pharmacodynamic effects of standard dose prasugrel versus high dose clopidogrel in non-diabetic obese patients with coronary artery disease. Thromb Haemost. 2014;111:258-65	4	Clopidogrel: BMI: 36,96 ± 6,21 kg/m² (n = 20) Gewicht: 109,5 ± 37,1 kg Prasugrel: BMI: 35,94 ± 4,98 kg/m² (n = 22) Gewicht: 106,4 ± 49,9 kg	Obese patiënten zonder diabetes mellitus geïnccludeerd. Behandeling: clopidogrel in oplaaddosis van 900 mg, gevolgd door 150 mg per dag, of prasugrel 60 mg oplaaddosis, gevolgd door 10 mg per dag. 2 uur na de oplaaddosis was prasugrel geassocieerd met een sterkere trombocytenaggregatiëremming dan clopidogrel. Dit verschil was significant. Na 6 ± 2 dagen onderhoudsdosis was er geen significant verschil meer. Auteurs: Een hoge trombocytenactiviteit tijdens behandeling met clopidogrel is geassocieerd met een toegenomen risico op ischemische gebeurtenissen, waaronder stenttrombose. De resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten met acuut coronair syndroom die percutane coronaire interventie ondergaan.
Morel O, et al. The extent of P2Y12 inhibition by clopidogrel in diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome is not related to glycaemic control: roles of white blood cell count and body weight. Thromb Haemost. 2012;108:338-48	0	BMI > 30 kg/m² (56 diabetespatiënten en 68 patiënten zonder diabetes mellitus) BMI ≤ 30 kg/m² (104 diabetespatiënten en 217 patiënten zonder diabetes mellitus)	In een univariate analyse waren gewicht > 80 kg en BMI > 30 kg/m² bij diabetes geassocieerd met een lage respons op clopidogrel. HR respectievelijk 3,06 (95%BI 1,56-5,98) en 2,13 (1,07-4,22). Bij niet-diabetes was er geen significante associatie: HR voor gewicht > 80 kg 1,26 (95%BI 0,77-2,08) en voor BMI > 30 kg/m² 1,26 (95%BI 0,70-2,68) In een multivariate analyse was gewicht > 80 kg bij diabetes geassocieerd met een lage respons op clopidogrel: HR 2,47 (95%BI 1,14-5,35). Auteurs: Mogelijke oorzaken van verminderde trombocytenaggregatiëremming bij patiënten met overgewicht: Lipofiele actieve metaboliet zou naar vetweefsel kunnen diffunderen en zo de effectieve concentratie in bloed kunnen verminderen, vooral aan het begin van de behandeling. De interactie tussen obesitas, ontstekingsstatus en diabetes zou ook een rol kunnen spelen. Obesitas is geassocieerd met een chronische ontstekingsreactie.

				Leptine, dat wordt uitgescheiden door adipocyten, zou trombocyten kunnen activeren en zo de drempel voor respons op clopidogrel verhogen.
--	--	--	--	---

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Al-Husein BA et al. Investigating the effect of demographics, clinical characteristics, and polymorphism of MDR-1, CYP1A2, CYP3A4, and CYP3A5 on clopidogrel resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 2018;72:296-302.	BMI 29,7 ± 5,7 kg/m ² (non-responders, n = 81) BMI 27,9 ± 4,9 kg/m ² (responders, n = 199)	Studie naar ineffectiviteit van behandeling met clopidogrel ("clopidogrel resistance"). Geïnccludeerd: 280 volwassen patiënten die min. 1 week clopidogrel 75 mg/dag gebruikten. Effect clopidogrel bepaald door mate van trombocytenaggregatie <i>ex vivo</i> te meten in bloed van geïnccludeerde patiënten, 0,5-3 uur na afname. "Clopidogrel resistance" was gedefinieerd als een score van 47 E of meer. 44% van de non-responders had obesitas, versus 25% van de responders (OR 17,998; 95%BI 1,063-304,809). BMI van non-responders en responders was respectievelijk 29,8 en 27,9 (OR 1,543; 95%BI 1,115-2,136)	Auteurs: Studie bevestigt dat obesitas en hogere BMI invloed hebben op ineffectiviteit van clopidogrel. Dit is in overeenstemming met andere studies. In 1 studie werd geen associatie gevonden tussen obesitas of hogere BMI en ineffectiviteit van clopidogrel. GIC: Studie gaat niet over morbide obesitas. Gemiddelde BMI in studie is bovengrens overgewicht (NHG-standaard Obesitas, 2010).
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		In verschillende studies was een hoge BMI of een hoog gewicht geassocieerd met een verminderde respons op clopidogrel, uitgedrukt als vermindering van remming van de trombocytenaggregatie en/of een lagere concentratie van de actieve metaboliet. De invloed van hoog lichaamsgewicht is minder bij prasugrel dan bij clopidogrel.	30-35 kg/m ² : geen aanpassing 35-40 kg/m ² : verminderde hoeveelheid actieve metaboliet, vooral in poor metabolisers. 40 kg/m ² : verminderde hoeveelheid actieve metaboliet. Kinetische modellen voorspellen dat een verhoogde onderhoudsdosis nodig is.
Zaccardi F et al. Efficacy and safety of P2Y ₁₂ inhibitors according to diabetes, age, gender, body mass index and body weight: systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. Atherosclerosis 2015;240:439-45	BMI ≥ 30 kg/m ² (n = 5207) BMI < 30 kg/m ²	Systematische review en meta-analyse. Effect op cardiovasculaire eindpunten en bloedingen bepaald in verschillende subgroepen. Studie met clopidogrel 75 mg/dag + ASA 75-162 mg/dag versus placebo + ASA 75-162 mg/dag, mediane vervolgduur 28 maanden Studie met clopidogrel 75 mg/dag versus ASA 25 mg/dag + dipyridamol MGA tweemaal daags 200 mg, gemiddelde vervolgduur 30 maanden Eindpunt cardiovasculaire gebeurtenis, voor BMI ≥ 30 kg/m ² , clopidogrelgroep vs controlegroep: gepoold RR 1,04 (95%BI 0,90-1,19), gepoolde rRR 1,11 (95% BI 0,95-1,31), I ² = 0%	

		Eindpunt cardiovasculaire gebeurtenis, voor BMI < 30 kg/m², clopidogrelgroep vs controlegroep: gepoold RR 0,93 (95%BI 0,86-1,02), I² = 3%. Studie met oplaaddosis ticagrelor 180 mg, gevolgd door 90 mg tweemaal daags gedurende 6-12 maanden + ASA 100 mg/dag versus oplaaddosis clopidogrel 300-600 mg of voortzetten van onderhoudsdosis, gevolgd door clopidogrel 75 mg/dag gedurende 6-12 maanden + ASA 100 mg/dag, mediane behandelduur 9 maanden Eindpunt cardiovasculaire gebeurtenis, voor BMI ≥ 30 kg/m², ticagrelorgroep versus clopidogrelgroep: RR 0,83 (95%BI 0,69-0,99), rRR 0,96 (95% BI 0,78-1,19) Eindpunt bloedingen, voor BMI ≥ 30 kg/m² versus < 30 kg/m²: RR 1,21 (95% BI 1,01-1,44)	
Gremmel T, et al. Obesity is associated with poor response to clopidogrel and an increased susceptibility to protease activated receptor-1 mediated platelet activation. Transl Res. 2013;161:421-9	BMI 31,7 kg/m² (31–33,3) (n = 71) BMI 25,7 kg/m² (23,5–27,7) (n = 245)	Patiënten kregen clopidogrel 75 mg/dag + ASA 100 mg/dag. Tijdens behandeling met clopidogrel bij obese patiënten hogere trombocytenactiviteit dan bij niet-obese patiënten (p < 0,001, BMI ≥ 30 kg/m² versus < 30 kg/m²).	Auteurs: De expressie van P-selectine en geactiveerd GPIIb/IIIa op het trombocytenoppervlak was groter bij obese patiënten. Dit zou mogelijk het verminderde effect van clopidogrel kunnen verklaren. Hoge trombocytenactiviteit tijdens behandeling zou geassocieerd zijn met een grote risico op ischemische gebeurtenissen na percutane coronaire interventie

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

Opmerkingen:

- Werkgroep Geneesmiddelen bij morbide obesitas en bariatrische chirurgie 20-05-2019: De verminderde plaatjesaggregatieremming in de literatuur lijkt zich niet te vertalen naar een klinisch relevant verminderd effect. Clopidogrel en andere P2Y12-remmers worden in de praktijk toegepast bij patiënten met morbide obesitas. Daarnaast zijn de meeste studies uitgevoerd bij acuut coronair syndroom, terwijl clopidogrel anno 2019 voornamelijk voor andere indicaties wordt toegepast.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja (en wijziging dynamiek)	Nee	20 mei 2019