

Morbide obesitas: salicylaten (antitrombotisch)

7124

Gew: gewicht; ASA: acetylsalicylzuur, DM2: diabetes mellitus 2, TXB2: Thromboxaan B2 (de inactieve metaboliet van thromboxaan A2), BB: biologische beschikbaarheid, TxM: 11-dehydro-TXB2 (majeure metaboliet van TXA2), PGIM: prostacycline metaboliet van PGI2 (wordt afgegeven door endotheelcellen in de vaatwand en voorkomt plaatjesaggregatie)

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Petrucci G et al Obesity is associated with impaired responsiveness to once-daily low-dose aspirin and in vivo platelet activation. J Thromb Haemost. 2019;17: 885-895	4	obesen (n=16) BMI: 39.4±5.1 kg/m ² Gewicht: 111±21 kg Referentie-groep (n= 19) BMI: 24.0±3.6 kg/m ² Gewicht: 71±13 kg	Farmacologische proof of concept studie Doel: PD onderzoek van ASA in gezonde obese patiënten en de invloed van gewicht en BMI op de farmacologie van ASA. Er is ook gebruik gemaakt van een in silico mathematisch model voor PK. Uit de PD data is de PK voorspeld als een functie van de lichaamsmaat PD werd gemeten bij obese patiënten zonder comorbiditeit voordat ASA werd gebruikt (baseline) en na een periode van 3-4 weken waarbij 100 mg ASA eenmaal daags werd gebruikt na het ontbijt. Referentie: gezonde personen die gematcht werden op leeftijd en geslacht met de obese patiënten. TXB2 bloed spiegels werden voor inname en na de laatste inname op 4, 24 en 48 uur gemeten TxM excretie was hoger in obese patiënten: mediaan 1433 pg/mg creatinine (IQR 411-9961) vs 505 pg/mg creatinine (IQR 187-1209) p<0.01 PGIM spiegels waren lager in obese patiënten 128 pg/mg creatinine (IQR 78-183) vs 170 pg/mg creatinine (IQR 135-225) p=0.05 CRP spiegels waren hoger in obese patiënten 7 mg/L vs 0.57 mg/L (IQR 0.15-1.07) p<0.01	Auteur: -het vasculaire milieu van obese patiënten is uit balans en wordt gekarakteriseerd door een ongunstige PGIM/TXM ratio. -als het herstel van de plaatjes zich na 48 uur voordoet, zou een gemiste dosis ASA cruciaal kunnen zijn - 100 mg ASA 1dd blijkt niet voldoende te zijn om de COX-1 afhankelijke plaatjes activatie adequaat te onderdrukken in obese patiënten. GIC: Het nieuwe doseervoorstel is gebaseerd op een model en niet op kinetische data in obese patiënten. Een studie met deze dosering is nodig om conclusies te kunnen trekken over dosisverhoging.

			Uitgangswaarde TXB2 kwam ongeveer overeen voor obese en non-obese patiënten: 335 ng/mL (IQR 243-442) vs 298 ng/mL (IQR 216-353) $p=0.20$ 24 en 48 uur na ASA inname was de TXB2 spiegel bij obese patiënten hoger $p<0.01$ Percentage plaatjes inhibitie t.o.v. de uitgangswaarde in obese vs non obese patiënten: 24 uur na inname: $93.7\pm7\%$ vs $98.7\pm1\%$ $p<0.05$ 48 uur na inname: $85.5\pm12\%$ vs $95\pm2\%$ $p<0.05$ Het percentage plaatjes inhibitie werd bij obese patiënten ook gemeten na 4 uur (C_{max} van ASA) en kwam redelijk overeen met het gemeten percentage van 24 uur na inname $91.7\pm13\%$ vs $93.7\pm7\%$ $p>0.1$ Bij een gewichts- of BMI toename werd er een afname van het percentage TXB2 inhibitie gevonden voor zowel 24 als 48 uur na inname. Het model dat was opgesteld en gevalideerd bij niet-obesen bleek niet te passen bij de data van obese patiënten. De data van obese patiënten pasten wel nadat de vaste waarde van 50% voor de BB werd aangepast naar 25%. Het model voorspelde vervolgens dat de afgenomen BB van ASA omgekeerd evenredig is met het BMI, en dat de dosering dient te worden aangepast naar 200 mg 1dd of 85 mg 2dd om adequate plaatjesinhibitie te krijgen	
Rothwell PM, Cook NR, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2018; 392: 387–99	4	n (totaal) = 117.279 Gemiddeld gewicht: 61,1 – 82,5 kg.	Meta-analyse. Onderzoek naar het effect van gewicht, lengte, BMI en andere maten voor lichaamsgrootte op de effectiviteit van ASA bij primaire preventie van vasculaire gebeurtenissen. Validatie met gegevens over secundaire preventie van beroerte. ASA 75-100 mg per dag of om de dag 100 mg, gepoolde gegevens voor primaire preventie:	Auteurs: De resultaten suggereren dat er een therapeutisch venster bestaat dat gerelateerd is aan lichaamsbouw. Dat verlies van effect bij patiënten met een grote lichaamsbouw meer te maken heeft met gewicht ("lean body mass") en lengte dan met BMI, wijst op onvoldoende systemische beschikbaarheid van ASA. Toegenomen trombocytenactivatie secundair aan obesitas lijkt minder van belang.

			Gewicht $\geq$ 70 kg: OR 0,95 (95% BI 0,86-1,04, $p_{\text{heterogeniteit}} = 0,50$) Gewicht $<$ 70 kg: OR 0,77 (95% BI 0,68-0,87, $p_{\text{heterogeniteit}} = 0,32$) In de gepoolde analyse nam de effectiviteit van 75-100 mg ASA per dag als primaire preventie af met toenemend gewicht ($p_{\text{interactie}} = 0,0072$). De effectiviteit bij een gewicht van $\geq$ 70 kg verminderde bij maagsapresistente toedieningsvormen, bij toedieningsvormen met gereguleerde afgifte en bij om de dag doseren. De invloed van gewicht ($p_{\text{interactie}} = 0,0026$) en roken ($p_{\text{interactie}} = 0,0027$) was groter dan van BMI ($p_{\text{interactie}} = 0,30$). Het toegenomen risico op bloedingen bij gebruik van ASA t.o.v. controle was afwezig bij patiënten met een gewicht van $\geq$ 90 kg.	
Commentaar op Rothwell et al. 2018: Damen SAJ, Brouwer MA, Kramers C. Gewichtsafhankelijk doseren van aspirine. In farmacologisch en cardiologisch perspectief. Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D3298			Vanuit farmacologisch perspectief is er een verklaring voor het effect van lichaamsbouw op de antitrombotische werking van ASA. Patiënten met een grote lichaamsbouw hebben meer bloed en meer beenmerg en daarmee meer trombocyten en megakaryocyten waar ASA aan kan binden. Dit is niet altijd het geval bij patiënten met meer lichaamsvet. Het zou wel kunnen dat zij actievare trombocyten hebben. Vanuit cardiologisch perspectief is het de vraag of de resultaten uit de meta-analyse van Rothwell et al. klinisch relevant zijn. Veel studies zijn oud en er is gekeken naar primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Daarvoor is ASA niet geïndiceerd. Bij secundaire preventie is er al een hoger risico op cardiovasculaire gebeurtenissen. Wat hierbij de invloed van lichaamsbouw en gewicht zijn, is onbekend. Op dit moment kan (nog) geen advies worden gegeven voor gewichtsafhankelijk doseren van ASA. Meer onderzoek is nodig.	
B.C. Bordeaux, R. Qayyum, L.R. Yanek, et	3	Gem. BMI obesen:	In dit onderzoek werd het effect van obesitas op bloedplaatjes	Auteur:

al. Effect of obesity on platelet reactivity and response to low-dose aspirin Prev. Cardiol.2010;13: 56-62	36.6±6.1 kg/m² Gem. BMI non- obesen: 25.3±2.9 kg/m² n_{obesen}= 830 n_{non-obesen}= 1184	onderzocht, de uitgangswaarde en na het gebruik van 81 mg dd ASA gedurende een periode van 14 dagen. Uit de groep obesen werden vervolgens 106 personen geselecteerd om nogmaals 14 dagen 325 mg dd ASA te nemen. Inclusie: ouder dan 21 jaar, geen coronaire hartaandoeningen, geen maagdarmaandoeningen en andere mogelijke confounders Exclusie: ASA intolerantie/allergie, of een abnormaal bloedbeeld. Gedurende ASA gebruik hebben alle deelnemers hetzelfde dieet gevolgd. Basislijn plaatjes activiteit: plaatjes activatie was hoger in obese patiënten in vergelijking met de controlegroep. -TxM excretie obesen vs non obesen: 254.6±530.2 vs 235.5±581.5 (ng/mmol creatinine) (p=0.002) Na 81 mg ASA gebruik: plaatjes activatie was hoger in obese patiënten in vergelijking met de controlegroep. -TxM urine spiegels in obesen vs non obesen: 54.4±102 vs 49.9±97.3 (p=0.003) (ng/mmol creatinine) Na 325 mg ASA gebruik: plaatjes activatie was lager in obese patiënten in vergelijking met de controlegroep. -TxM urine spiegels in obesen vs non obesen: 47.76±42.33 vs 56.22±82.5 (ng/mmol creatinine) Plaatjes activatie bij obese patiënten in de dosering 81 mg vs 325 mg kwam redelijk overeen - TxM urine spiegels 46.67±24.4 vs 47.76±42.33 (p=0.9798)	-deze studie geeft aan dat obese patiënten grotere natuurlijke plaatjes reactiviteit hebben en ze behouden een grotere restplaatjesfunctie ondanks de behandeling met ASA, in vergelijking met niet obese patiënten. -het is nog steeds onduidelijk of een lage dosis ASA voor voldoende bescherming zorgt bij obese patiënten. GIC: -Er was een grote spreiding in de TxM metingen
--	--	--	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Greenblatt DJ, et al Influence of age, gender, and obesity on salicylate kinetics following single doses of aspirin. Arthritis Rheum. 1986 Aug;29(8):971-80	Obesen (n=20) IBW 176±9.8% Gew: 113.2±35.3kg	Single dose 2 way cross over study Dosis: twee trials van 650 mg i.v. en 650 mg orale toediening. Tussen elke trial was er een wash-out periode van minstens een week. i.v.:	Auteur: Morbide obesitas heeft een kleine invloed op de klaring van salicylaten. De resultaten suggereren dat het doseren van ASA bij obese patiënten niet gebaseerd moet worden op het totaal gewicht.

	Referentie-groep (n=20) IBW 101±2.5% Gew: 67.2±2.2kg IBW (%) = eigenlijk gew/IBW	Vd 19% hoger bij obese patiënten (15.5 vs 13L p=0.05). Na correctie voor het totale gew. was de Vd in obese patiënten lager (0.14 vs 0.19 L/kg p<0.0001) T1/2 in uren kwam overeen voor beide groepen (2.4 vs 2.3 uur p=0.43 niet significant) Cl in ml/min is bij obese patiënten hoger (57 vs 47 p=1.69). Cl gecorrigeerd voor totale gew. in ml/min/kg was lager bij obese patiënten (0.51 vs 0.69 p<0.0001) Oraal: Cmax in µg/ml lager bij obese patiënten (26.8 vs 36.2 p<0.0002) Tmax in uren 2 kwam overeen voor beide groepen (2.1 vs 2 uur p=0.34 niet significant) Absolute BB: kwam overeen voor beide groepen (1.12 vs 1.18 p=0.92 niet significant)	GIC: Bij de vergelijking werd er gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht lengte, IBW, roken en plasma albumine concentratie
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 ASA, uitgedrukt in TXB2 serum concentraties, plaatjesfunctietesten of thromboxaanmetabolieten in de urine. Verder hebben kleine studies aangetoond dat een verdubbeling van de dagelijkse dosis ASA de trombocyten-aggregatie remming bijna geheel kon herstellen.	30-35 kg/m2: geen aanpassing 35-40 kg/m2: onvoldoende data 40 kg/m2: kleine studies suggereren een verhoging van de dosering door deze te verdubbelen of de doseerfrequentie te verhogen.

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

Opmerkingen:

-

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