

Gestörte Antikoagulation

Wie Adipositas andere Therapien beeinflusst

Schwere Adipositas ist mit relevanten Veränderungen im Magen-Darm-Trakt, der Körperzusammensetzung sowie der Nieren- und Leberfunktionen verbunden, einschliesslich der Aktivität der Cytochromenzyme, was die Absorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung von Medikamenten beeinflussen kann und eine entsprechende Voraussage schwierig macht. Inwiefern Therapien mit Antithrombotika davon betroffen sind, erklärte Prof. Bianca Rocca, LUM University, Casamassima, Bari (I), am Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC).

Ab einer Adipositas der Klasse 2 mit Body-Mass-Index (BMI) von 35–39 kg/m² oder Körpergewicht (KG) > 100% des Idealgewichts beginnen sich physiologische Abläufe zu verändern. Dies hat auch Einfluss auf die Pharmakokinetik von Medikamenten. Zu solchen Veränderungen gehören beispielsweise die verlangsamte Magenentleerung, was einen Einfluss auf die Absorption und die Zeit bis zum maximalen Wirkspiegel von Arzneimitteln hat. Auch bei transdermaler, subkutaner oder intramuskulärer Applikation kann die Absorption infolge vermehrten subkutanen Fetts verlangsamt sein, zudem können die Injektionsnadeln für diese Patienten eventuell zu kurz sein.

Auch die Distribution einer Arzneisubstanz kann betroffen sein: Veränderungen der Körperzusammensetzung, insbesondere im Verhältnis von Muskel- zu Fettmasse, liessen die Fettmasse zu einer Art Reservoir mit verlangsamtem Blutfluss und langsamer Freisetzung werden, speziell für lipophile Arzneimittel, so die Pharmakologin Rocca. Zudem ist die Wasserverteilung massiv verändert. Des Weiteren sind Akutphaseproteine erhöht, was eine gesteigerte Bindung von Arzneisubstanzen an diese Proteine zur Folge haben kann und die Bioverfügbarkeit verändert.

Der Metabolismus ist aufgrund der veränderten Leberfunktion ebenfalls betroffen: Bei einer vergöSSERTEN Leber ist der Blutfluss erhöht und der First-pass-Effekt beschleunigt, bei einer Fettleber sind dagegen der Blutfluss und damit auch die Metabolisierung verlangsamt. Einige Cytochrom-P450-Enzyme können reduziert sein, was die Metabolisierung und Biotransformation ebenfalls beeinflusst. Inwiefern die renale Elimination betroffen ist, ist nicht klar. Die Niere ist vergrössert und der renale Blutfluss erhöht, initial auch die glomeruläre Filtrationsrate. Mit der Zeit kann diese jedoch aufgrund eines erhöhten intraglomerulären Drucks und als Folge von Komorbiditäten sinken.

Diese körperlichen Veränderungen machten es sehr schwer, eine präzise Voraussage für spezifische Arzneimittel hinsichtlich der Wirkung zu treffen, so Rocca. Das betrifft beispielsweise auch Antithrombotika. Antithrombotische Medikamente können durch deutliche Veränderungen der Körpergrösse in jedem Schritt ihrer Pharmakokinetik beeinflusst werden, das heisst bei der Absorption, der Verteilung, dem Metabolismus und der Ausscheidung.

Einfluss auf Antikoagulanzen

Adipositas kann die Pharmakokinetik von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol beeinflussen. Retrospektive Studien zeigten, dass Patienten mit Adipositas Grad 3 (BMI 40–50 oder KG ≥ 150 kg) länger brauchen, um einen therapeutischen INR (International Normalized Ratio)-Wert zu erreichen, und etwa 20% höhere wöchentliche Erhaltungsdosen benötigen als normalgewichtige Personen. In einer Studie mit 10 167 Patienten nach venösen Thromboembolien war der BMI linear mit der Zeit im therapeutischen Bereich (TIR) korreliert (2). Mit steigendem BMI nimmt auch die zu verabreichende Dosis zu. Die Wahrscheinlichkeit für ein thrombotisches Ereignis bei steigender Dosis von VKA und direkten Antikoagulanzen (DOAC) bleibt erwünschtermassen nach wie vor klein, doch steigt unter DOAC das Blutungsrisiko, unter VKA dagegen nicht, wie eine Analyse von Daten aus 4 Studien mit 58 464 Patienten zeigte (3). Eine weitere Untersuchung zeigte, dass das Fenster der Talspiegel von Apixaban bei Normalgewichtigen kleiner ist als bei Adipösen

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Starke Adipositas verändert die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, auch bei Antikoagulanzen.
- ▶ Bei DOAC sind die Konzentrationen sehr unterschiedlich, eine Spiegelbestimmung ist daher sinnvoll.
- ▶ Eine höhere Dosierung von prophylaktischem LMWH verbessert die Wirkung.
- ▶ Bei doppelter ASS-Dosis ist die Plättchenhemmung verbessert.
- ▶ Eine Steigerung der Erhaltungsdosis von Clopidogrel könnte die Produktion von aktiven Metaboliten und damit die Plättchenhemmung erhöhen.

(4). Das treffe aber auch für alle anderen DOAC zu, so Rocca. Weil die Response bei DOAC sehr unterschiedlich sein könne, empfehle es sich daher, bei stark Adipösen den Spiegel zu messen, so der Rat der Expertin.

Bei niedermolekularem Heparin (LMWH) wie Enoxaparin sinkt bei fixer Dosierung die Konzentration mit steigendem Gewicht, bei einem Körpergewicht von > 140 kg nahezu auf Null (5). Das wirft die Frage auf, ob die Dosis bei adipösen Patienten erhöht werden sollte. Eine Metaanalyse mit Studien mit fixer Standarddosierung versus fixer Hochdosis (ca. 20–30% mehr) zeigte für die höhere Dosierung einen Nutzen hinsichtlich Prävention von Hirnschlag und systemischen embolischen Ereignissen ohne höhere Blutungsraten (6). Das spreche für eine Dosiserhöhung bei Patienten mit Adipositas der Klasse ≥ 2 ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ bzw. $\text{KG} > 120 \text{ kg}$), so Rocca.

Plättchenhemmer-Dosis erhöhen

Adipositas beeinflusst auch die Wirkung von Antithrombotika. Unter einer Fixdosis von Acetylsalicylsäure (ASS) von 100 mg steigt der nicht gehemmte Anteil von Thromboxan mit zunehmendem BMI wie auch mit zunehmendem Körpergewicht. Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 40$ oder ab 110 kg rutschen in eine suboptimale antithrombotische Konzentration (7). Gemäss KI(künstliche Intelligenz)-Modell und Simulation sollte die tägliche Dosis von Low-dose-ASS bei Patienten mit Adipositas der Klasse ≥ 3 ($\text{BMI} > 40$ bzw. $\text{KG} \geq 150 \text{ kg}$) verdoppelt werden, um eine optimale Plättchenhemmung zu erreichen (7), so Rocca.

Auch die antithrombotische Wirkung von Clopidogrel wird mit steigendem Gewicht schwächer, denn die Konzentration von aktiven Metaboliten sinkt (8). Eine höhere tägliche Erhaltungsdosis von Clopidogrel bei Patienten mit Adipositas der Klasse ≥ 2 ($\text{BMI} \geq 35$) verstärkte die Bildung von aktiven Metaboliten und die Plättchenhemmung, so Rocca. Eine KI-Simulation errechnete für adipöse Patienten mit $\text{BMI} \geq 35$ die optimalen täglichen Loading-Dosen (LD) und Erhaltungsdosen (ED): 300 mg LD bzw. 225 mg ED für starke Metabolisierer, 300 mg LD bzw. 300 mg ED für mittelstarke Metabolisierer, 600 mg LD bzw. 450 mg ED für schwache Metabolisierer (9). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Impact of obesity on other drug therapy», Hot Line 2, Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August bis 2. September 2024, London.

Referenzen:

1. Gigante B et al.: Update on antithrombotic therapy and body mass. A Clinical consensus Statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. Published online September 5, 2024. doi:10.1093/ehjcvp/pvae064.
2. Din N et al.: Warfarin time in therapeutic INR range and direct oral anticoagulant adherence for venous thromboembolism across the spectrum of weight and body mass index: findings from veterans health administration. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231152474. doi:10.1177/10760296231152474.
3. Patel SM et al.: Efficacy and safety of non-vitamin-k antagonist oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of body mass index and body weight: an individual patient data meta-analysis of 4 randomized clinical trials of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2024;149(12):932-943. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066279.
4. Al-Aieshy F et al.: Apixaban plasma concentrations in patients with obesity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(9):1343-1354. doi:10.1007/s00228-024-03696-4.
5. Frederiksen SG et al.: Enoxaparin effect depends on body-weight and current doses may be inadequate in obese patients. *Br J Surg*. 2003;90(5):547-548. doi:10.1002/bjs.4068.
6. Liu J et al.: Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1084511. doi:10.3389/fendo.2023.1084511.
7. 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(6):885-895. doi:10.1111/jth.14445.
8. Wagner H et al.: Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):127-136. doi:10.1007/s11239-013-0987-8.
9. Samant S et al.: Identifying clinically relevant sources of variability: The clopidogrel challenge. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(2):264-273. doi:10.1002/cpt.459.