

Prevalentie van correcte anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met verminderde nierfunctie op basis van dosisadvies conform richtlijn Nederlandse Federatie voor Nefrologie

R. Smit ^{a*}, R.J. van Marum ^{bc}, N.C.V. Péquériaux ^d,
A.A.M.J. Hollander ^e, M.W.P. Bleeker ^f,
W.A.J.J. Hermens ^a en H.J. Derijks ^{ag}

^a ZANOB, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^b Afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, VUmc, Amsterdam.

^c Afdeling geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^d Afdeling klinische chemie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^e Afdeling nefrologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^f Afdeling nefrologie, Ziekenhuis Bernhoven, Uden.

^g Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Universiteit Utrecht.

* Thans: Bravis Ziekenhuis, Roosendaal. Correspondentie: re.smit@bravis.nl.

Bijzondere dank is verschuldigd aan Yasamin Latify (student farmacie, Universiteit Utrecht) en Renate van Uden (AIOS Ziekenhuisfarmacie, Stichting Apotheek der Haarlemse Ziekenhuizen) voor hun bijdragen bij de opzet en de uitvoering van dit onderzoek.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R. Smit.

Citeer als: Smit R, van Marum RJ, Péquériaux NCV, Hollander AAMJ, Bleeker MWP, Hermens WAJJ, Derijks HJ. Prevalentie van correcte anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met verminderde nierfunctie op basis van dosisadvies conform richtlijn Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1610.

Kernpunten

- De Nederlandse Federatie voor Nefrologie heeft in 2012 een richtlijn uitgebracht voor therapeutische doseringen van laag-moleculairgewicht-heparines (LMWH's) bij patiënten met een verminderde nierfunctie.
- Anti-Xa-spiegels zijn de gouden standaard om het effect van LMWH's te monitoren.
- Slechts 36% van de patiënten in ons onderzoek bereikte een correcte anti-Xa-spiegel na interventie door de apotheek; bij vrijwel de helft was de anti-Xa-spiegel te laag.
- Aanpassing van het dosisadvies in de richtlijn lijkt gewenst.

ABSTRACT

Prevalence of correct anti-Xa levels in patients with renal impairment after dosing according to the Dutch Federation of Nephrology guideline

OBJECTIVE

To determine the prevalence of correct anti-Xa levels in patients with renal impairment who are set to therapeutic nadroparin dosing according to the guideline of the Dutch Federation of Nephrology.

DESIGN

Prospective observational cohort study.

METHODS

50 patients (≥ 18 year, MDRD ≤ 60 mL/min, no dialysis), who were prescribed therapeutic nadroparin, were included. One day after starting nadroparin the hospital pharmacist gave a dose advice according to the guideline. Three to five days after starting nadroparin an anti-Xa level was determined. In case the anti-Xa level was not within the therapeutic range (0.60-1.00 IU/mL), a new dose advice was given. A new anti-Xa level was measured after 2-3 days. If necessary a new dose advice was given. This cycle was repeated until a correct anti-Xa level was reached.

RESULTS

The prevalence of correct, subtherapeutic and supra-therapeutic anti-Xa levels on follow-up moment 1 was 36%, 48% and 16% respectively. After dose modification according to a dosing algorithm, the prevalence of correct anti-Xa levels was 48% on follow-up moment 2 and 54% on follow-up moment 3.

CONCLUSION

Only a small number of the anti-Xa levels is correct. The dose advice given in the guideline seems to result in a large number of subtherapeutic anti-Xa levels. It might be considered not to reduce the nadroparin dose at start of therapy and first measure an anti-Xa level after three days. This anti-Xa level can be the basis for further dose individualization. More research is needed to confirm these conclusions.

Inleiding

Laag-moleculairgewicht-heparines (LMWH's) hebben ongefractioneerd heparine bijna volledig vervangen. LMWH's worden zowel profylactisch als therapeutisch toegepast voor het voorkómen en behandelen van long-embolie en diep-veneuze trombose. LMWH's zijn effectief, veilig, gebruiksvriendelijk en worden gedoseerd op lichaamsgewicht.

Het doseren van antistollingsmedicatie komt neer op het vinden van het juiste evenwicht tussen stollen en bloeden. Dit evenwicht kan bij patiënten met nierfunctiestoornissen die LMWH's krijgen, worden verstoord doordat LMWH's voornamelijk renaal geklaard worden. De LMWH's kunnen dan cumuleren, wat gepaard gaat met een hoger bloedingsrisico [1, 2]. De prevalentie van nierfunctiestoornissen onder LMWH-gebruikers is 30-50% [1, 3].

In mei 2012 heeft de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN) de *Richtlijn Antistolling met laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) bij nierinsufficiëntie* gepubliceerd [4]. Deze richtlijn biedt een duidelijk algoritme voor het doseren van LMWH's bij patiënten met verminderde nierfunctie, waarbij het effect van LMWH's gemonitord wordt door meting van anti-Xa-spiegels. Deze richtlijn is echter voornamelijk gebaseerd op niet-Nederlandse studies waarin vooral andere dan de in Nederland gebruikte LMWH's zijn onderzocht [1-3, 5]. Nadroparine is de eerste keus voor een LMWH in veel Nederlandse ziekenhuizen, maar is slechts beperkt onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Vanwege farmacologische en kinetische verschillen tussen LMWH's is het de vraag of de richtlijn toepasbaar is voor alle LMWH's, en in het bijzonder voor nadroparine.

In deze studie onderzochten we de prevalentie van correcte anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met een verminderde nierfunctie die ingesteld zijn op een therapeutische dosering nadroparine na dosisadvies door de ziekenhuisapotheker op basis van de NfN-richtlijn.

Methoden

Dit prospectieve observationele onderzoek is uitgevoerd tussen juli 2014 en april 2015. In totaal werden 50 patiënten uit het Jeroen Bosch Ziekenhuis ('s-Hertogenbosch) en Ziekenhuis Bernhoven (Uden) geïncludeerd. Patiënten werden geïncludeerd als ze nadroparine in een therapeutische dosering gebruikten, 18 jaar of ouder waren en een nierfunctiestoornis hadden ($\text{MDRD} \leq 60 \text{ mL/min}$). Dialysepatiënten werden geëxcludeerd. Iedere patiënt werd slechts één keer geïncludeerd.

Dit onderzoek was niet WMO-plichtig omdat het een observationeel onderzoek betrof op basis van de uitvoering van een landelijke richtlijn.

Bij de start van de therapie werd voor elke patiënt een dosisadvies opgesteld, gebaseerd op een dosisalgoritme volgens de NfN-richtlijn (tabel 1) dat werd doorgegeven aan de behandelende arts. De anti-Xa-spiegel (Sta-Liquid Anti-Xa, Stago, variatiecoëfficiënt 4,6%) werd 3, 4 of 5 dagen na de start van de therapie gemeten. Een correcte anti-Xa-spiegel werd gedefinieerd als een spiegel tussen 0,60 en 1,00 IU/mL. Anti-Xa-spiegels buiten dit referentiegebied werden gedefinieerd als incorrect. Patiënten met een correcte anti-Xa-spiegel werden niet verder gevolgd in dit onderzoek. Wanneer de anti-Xa-spiegel incorrect was, werd de dosering nadroparine aangepast conform het dosisalgoritme (tabel 1). Na 2-3 dagen werd een nieuwe anti-Xa-spiegel gemeten. Deze cyclus werd herhaald totdat een correcte anti-Xa-spiegel werd bereikt of totdat de patiënt niet meer gevolgd kon worden vanwege het staken van nadroparine of ontslag uit het ziekenhuis.

De prevalentie van correcte anti-Xa-waarden werd uitgedrukt als percentage. Student's t-toets werd gebruikt om te toetsen of de prevalenties van correcte anti-Xa-waarden tussen de verschillende strata significant verschilden ($P < 0,05$). Om te beoordelen of er risicofactoren waren die van invloed waren op het bereiken van een cor-

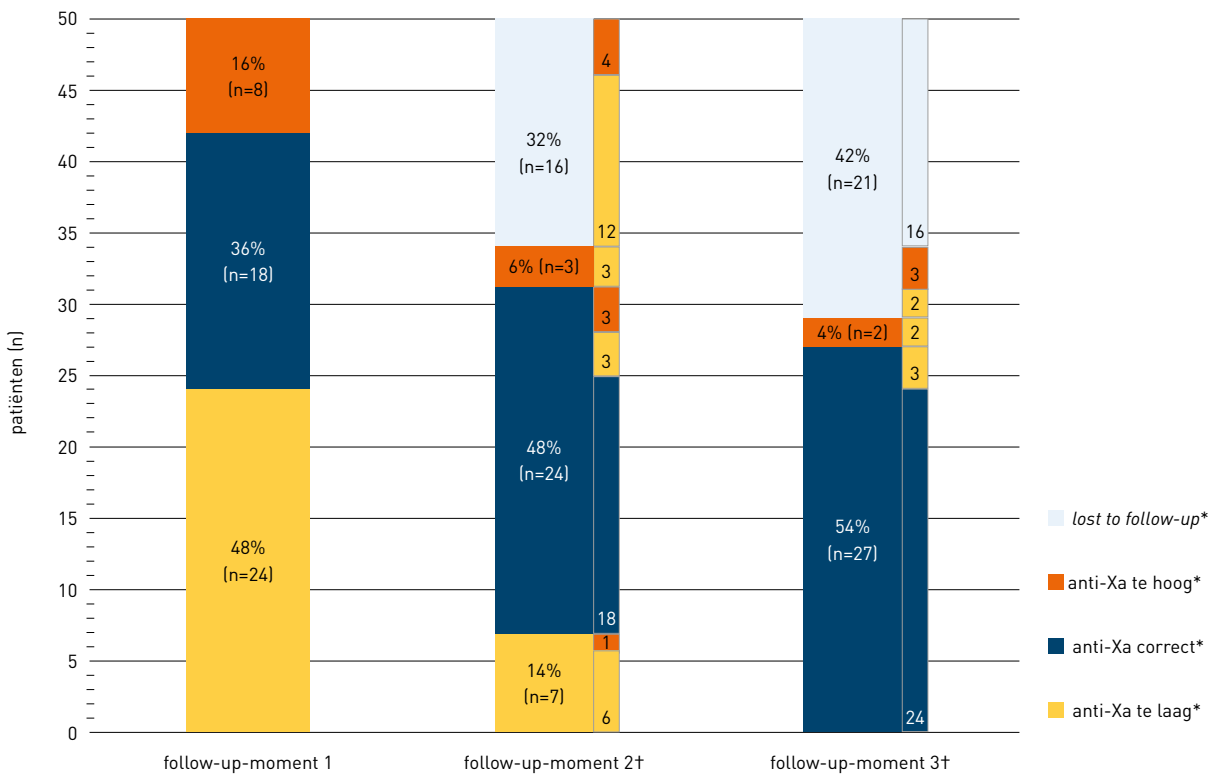
Tabel 1 Dosisalgoritme [3, 4]

Dosisadvies bij opstarten van therapeutisch nadroparine

Gewicht (kg)	MDRD (mL/min)	
	30-60	<30
<50	2 dd 2850 IE	1 dd 3800 IE
50-70	2 dd 3800 IE	2 dd 2850 IE
70-90	2 dd 5700 IE	2 dd 3800 IE
>90	2 dd 7600 IE	2 dd 5700 IE

Gemodificeerd dosisalgoritme na een bekende anti-Xa-spiegel

Anti-Xa (IU/mL)	dosis overslaan?	dosisaanpassing (%)	nieuwe anti-Xa-spiegel
<0,35	nee	+25%	na de vierde aangepaste dosering
0,35-0,59	nee	+10%	
0,60-1,00	nee	nee	nee, tenzij nierfunctie sterk wijzigt
1,01-1,50	nee	-20%	na de vierde aangepaste dosering
1,51-2,00	nee	-30%	
>2,00	nee	-40%	4 uur na de eerste anti-Xa; bepaal volgende ochtend

Figuur 1 Prevalentie van correcte en incorrecte anti-Xa-spiegels


* Correcte anti-Xa-spiegels: 0,60-1,00 IU/mL; anti-Xa-spiegels te laag: < 0,60 IU/mL; anti-Xa-spiegels te hoog: >1,00 IU/mL; *lost to follow-up*: patiënten die niet opgevolgd konden worden vanwege staken met nadroparine of ontslag uit het ziekenhuis.

† De omkaderde balken bij follow-up-momenten 2 en 3 geven aan in welke anti-Xa-categorie de patiënten waren gecategoriseerd op het voorgaande follow-up-moment.

recte anti-Xa-spiegel, vond stratificatie plaats op de volgende covariaten: geslacht, gewicht, nierfunctie, wel/niet profylactisch nadroparinegebruik voorafgaand aan therapeutisch nadroparinegebruik, en gebruik van vasopressoren. Deze laatste groep werd meegenomen omdat vasopressorgebruik mogelijk geassocieerd is met subtherapeutische anti-Xa-spiegels [6].

Resultaten

In deze studie werden 50 patiënten geïncludeerd: 27 mannen (54%) en 23 vrouwen (46%). De gemiddelde leeftijd was 77 jaar en het gemiddelde gewicht was 80 kg. 41 patiënten (82%) hadden een MDRD-waarde van 30-60 mL/min, 9 patiënten (18%) van <30 mL/min. 38 patiënten (76%) waren nadroparine-naïef, 12 patiënten (24%) waren niet nadroparine-naïef.

De resultaten zijn weergegeven in figuur 1. Op follow-up-moment 1 was de prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels 36%. De prevalentie van subtherapeutische anti-Xa-spiegels was 48% en de prevalentie van supratherapeutische anti-Xa-spiegels 16%. Op follow-up-moment 2 was de prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels 48%.

De prevalentie van subtherapeutische anti-Xa-spiegels was 14% en de prevalentie van supratherapeutische anti-Xa-spiegels 6%. Op follow-up-moment 3 was de prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels 54% en de prevalentie van supratherapeutische anti-Xa-spiegels 4%.

Geslacht, nierfunctie en gebruik van nadroparine in een profylactische dosering voorafgaande aan het gebruik van nadroparine in een therapeutische dosering, waren niet geassocieerd met afwijkende prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels. Patiënten met een gewicht van ≤ 79 kg hadden relatief vaak incorrecte anti-Xa-spiegels ($P < 0,05$). 2 van de 50 patiënten gebruikten vasopressormedicatie. Beide patiënten hadden een subtherapeutische anti-Xa-spiegel.

Beschouwing

De prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels op follow-up-moment 1 was 36%, de prevalentie van subtherapeutische anti-Xa-spiegels was 48% en de prevalentie van supratherapeutische anti-Xa-spiegels was 16%. Na dosisaanpassing conform het gemodificeerde dosisalgoritme was de prevalentie van correcte anti-Xa-spiegels op follow-up-moment

2 toegenomen tot 48% en op follow-up-moment 3 verder gestegen naar 54%.

Therapeutisch LMWH-gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen kan resulteren in bioaccumulatie van de LMWH's en geassocieerd zijn met een twee- tot viervoudig verhoogd bloedingsrisico [1, 2]. Er is slechts één studie bekend waarin de effecten van een dosisaanpassing van nadroparine op de anti-Xa-spiegel bij patiënten met nierfunctiestoornissen is onderzocht. In deze studie werden anti-Xa-spiegels gemeten na een initiële dosisreductie van 25% conform de lokale richtlijn in het Meander Medisch Centrum te Amersfoort. Slechts 51% van de patiënten had een correcte, 30% een te lage en 19% een te hoge anti-Xa-spiegel [7]. Verschillen in de verdeling van subtherapeutische, normale en suprathérapeutische anti-Xa-spiegels zijn mogelijk te verklaren doordat in het betreffende onderzoek de eerste follow-up plaatsvond na 4-8 dagen, tegen 3-5 dagen in ons onderzoek. Daarnaast wordt het verschil mogelijk verklaard doordat in ons onderzoek ook dosisreducties van 50% werden toegepast bij patiënten met een MDRD-waarde <30 mL/min, wat tot lagere anti-Xa-spiegels en dus meer subtherapeutische anti-Xa-spiegels kan leiden.

Ons onderzoek heeft een aantal beperkingen. Idealiter hadden wij de effecten van de dosisaanpassing van nadroparine op de anti-Xa-spiegel bij patiënten met nierfunctiestoornissen afgezet tegen de effecten van nadroparine op de anti-Xa-spiegel in een controlegroep (patiënten met nierfunctiestoornissen waarbij geen dosisinterventie werd verricht). Ten tijde van ons onderzoek was een gecontroleerde studieopzet echter ethisch gezien niet mogelijk, aangezien de richtlijn reeds geïmplementeerd was en er geen historische controlegroep voorhanden was. Daarnaast is in dit onderzoek als surrogaat-uitkomstmaat voor een adequate behandeling van trombo-embolische risico's gebruikgemaakt van de anti-Xa-waarde in plaats van een klinisch hardere uitkomstmaat als het risico op bloedingen en trombose. De anti-Xa-spiegel is onzes inziens een goede uitkomstmaat omdat in de NfN-richtlijn dit ook de parameter is om de dosering van LMWH's aan te passen in de klinische praktijk en deze gebaseerd is op consensus in de literatuur [8].

Een sterk punt van dit onderzoek is dat het door zijn prospectieve opzet met klinische patiënten een goede afspiegeling vormt van de dagelijkse klinische praktijk.

Onze resultaten wijzen erop dat dosisaanpassing van nadroparine op basis van de nierfunctie met voorzichtigheid moet worden toegepast en in een groot aantal gevallen leidt tot onderdosering. Op basis van onze resultaten adviseren wij daarom de dosering nadroparine niet direct bij de start van de therapie aan te passen aan een verminderde nierfunctie, maar de dosering te individualiseren op basis van een anti-Xa-spiegel conform het door ons voorgestelde gemodificeerde dosisregime. Onderzoek naar het effect van dit aangepaste doseeralgoritme is gewenst om de klinische relevantie ervan vast te stellen. ■

Literatuur

- 1 Hammerstingl C, Omran H; Bonn Registry of Alternative Anticoagulation to Prevent Vascular Events. Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost.* 2009 jun;101(6):1085-90.
- 2 Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006 mei 2;144(9):673-84.
- 3 Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009 jun;43(6):1064-83.
- 4 Richtlijn Antistolling met laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) bij nierinsufficiëntie. Nieuwegein: Nederlandse Federatie voor Nefrologie; 2012 mei.
- 5 George-Phillips KL, Bungard TJ. Use of low-molecular-weight heparin to bridge therapy in obese patients and in patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy.* 2006 okt;26(10):1479-90.
- 6 Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet.* 2002 mrt 9;359(9309):849-50.
- 7 Russcher M, Josephus Jitta N, Kraaijenhagen RJ, Fijnheer R, Paskerde Jong PC, Gaillard CA. Preemptive dosage reduction of nadroparin in patients with renal failure: a retrospective case series. *Clin Kidney J.* 2013 okt;6(5):473-7.
- 8 Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 jun;133(6 Suppl):141S-159S.