

Anti-Xa-activiteit van therapeutisch nadroparine bij verminderde nierfunctie en behandeling conform richtlijn Nederlandse federatie voor Nefrologie: vergelijking met standaarddosis bij normale nierfunctie

A.L. van Ojik ^{a*}, M. Hemmelder ^b, M. Hoogendoorn ^b, R. Folkeringa ^c, R. Smit ^{de}, H.J. Derijks ^{df}, S.H. Hofma ^c en E.N. van Roon ^{ag}

^a Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

^c Afdeling Cardiologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d ZANO, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^e Thans: Bravis Ziekenhuis, Roosendaal.

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

^g Basiseenheid Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: annette.van.ojik@znb.nl.

De auteurs danken iedereen die bij dit onderzoek betrokken is geweest, in het bijzonder Peter ter Horst (Isala Zwolle) en Rudi de Jong (Certe KCL). Dit onderzoek is financieel ondersteund door de MCL Academie. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A.L. van Ojik.

Citeer als: van Ojik AL, Hemmelder M, Hoogendoorn M, Folkeringa R, Smit R, Derijks HJ, Hofma SH, van Roon EN. Anti-Xa-activiteit van therapeutisch nadroparine bij verminderde nierfunctie en behandeling conform richtlijn Nederlandse federatie voor Nefrologie: vergelijking met standaarddosis bij normale nierfunctie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1631.

Kernpunten

- In 2012 heeft de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN) doseringsadviezen gepubliceerd voor laag-moleculairgewicht-heparines (LMWH's) bij patiënten met verminderde nierfunctie.
- Ondanks beperkte bewijsvoering is het meten van anti-Xa-activiteit (aXa) de enige methode om de activiteit van LMWH's te monitoren.
- Een dosisreductie van therapeutisch nadroparine conform de NfN-richtlijn bij patiënten met verminderde nierfunctie en een standaarddosis bij patiënten met normale nierfunctie leiden tot equivalente aXa.

ABSTRACT

Anti-Xa activity of therapeutic nadroparin in patients with renal impairment treated according to the Dutch Federation of Nephrology guideline: comparison with standard dosing in patients with normal renal function

OBJECTIVE

To determine equivalence of the mean anti-Xa activity (aXa) in patients with eGFR < 60 mL/min treated with a reduced therapeutic dose of nadroparin using the dosage guideline of the Dutch Federation of Nephrology (NfN) and patients with eGFR > 60 mL/min receiving a standard therapeutic dose of nadroparin.

DESIGN

Prospective, observational, multicentre, cohort study.

METHODS

In three general teaching hospitals, patients were included between July 2014 and April 2016 if they met inclusion criteria: age > 18 years, therapeutic dose of nadroparin, subcutaneous administration for at least three days and written informed consent. Exclusion criteria were: dialysis, participation in another study and use of anti-Xa inhibitors other than nadroparin or four-factor prothrombin complex concentrate within seven days before the start or during the study. After at least three adjusted doses on the third day of therapy a blood sample was drawn four hours after administration of nadroparin (therapeutic range: 0.6-1.0 IU/mL).

RESULTS

97 patients with eGFR < 60 mL/min and 100 patients with eGFR > 60 mL/min were included. The mean aXa was 0.63 IU/mL respectively 0.62 IU/mL (P for equivalence = 0.015). In the group with renal impairment 52%, 12% respectively 37% of the patients achieved sub-, supra- and therapeutic aXa, compared with 47%, 7% respectively 46% in the group with normal renal function (P = 0.30).

CONCLUSION

This study shows that in patients with renal impairment a dosage reduction of therapeutic nadroparin using the dosage guideline of the NfN results in aXa that is equivalent with standard dose treatment in patients with normal renal function.

Inleiding

Antistollingstherapie met laag-moleculairgewicht-heparines (LMWH's) wordt veelvuldig ingezet bij profylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie en profylaxe van arteriële trombo-embolie. LMWH's hebben een voorspelbare farmacokinetiek en het voordeel van een lage doseringsfrequentie zonder noodzaak tot laboratoriumcontrole [1].

Doordat LMWH's vooral renaal worden geklaard, hebben patiënten met een verminderde nierfunctie een mogelijk verhoogd risico op accumulatie van het LMWH en op een verhoogde anti-Xa-activiteit (aXa) [2, 3]. Studies laten zien dat een verhoogde aXa wordt geassocieerd met een twee- tot drievoudig verhoogd risico op bloedingscomplicaties [3, 4]. Daarom adviseert de doseringsrichtlijn van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN) bij therapeutische behandeling met LMWH's en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 mL/min of eGFR 30-60 mL/min éénmalig een standaarddosis te geven, gevolgd door 50% respectievelijk 25% dosisreductie. Daaropvolgend wordt monitoring van de aXa geadviseerd bij patiënten die gedurende drie dagen of langer worden behandeld [5]. De bewijsvoering voor deze aanbevelingen is mager en alleen gebaseerd op studies met enoxaparine, dalteparine en tinzaparine [2, 3]. Omdat de renale excretie afhankelijk lijkt van het molecuulgewicht van het LMWH, verschilt de farmacokinetische respons op een verminderde nierfunctie per middel en zijn studieresultaten onderling niet overdraagbaar [6].

In deze studie onderzoeken we of een dosisreductie van therapeutisch nadroparine conform de NfN-richtlijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie leidt tot een aXa die gelijkwaardig is aan een standaarddosis bij patiënten met een normale nierfunctie.

Methoden

Deze prospectieve, observationele, multicentrische cohortstudie is uitgevoerd in Medisch Centrum Leeuwarden (MCL), Isala Zwolle en Jeroen Bosch ziekenhuis (JBZ)

's-Hertogenbosch in de periode van juli 2014 tot april 2016. De patiënten van het JBZ betreffen 50 patiënten met een eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m²) uit het onderzoek van Smit e.a. [7]. Alle nadroparinegebruikers zijn beoordeeld op de volgende inclusiecriteria: leeftijd > 18 jaar, therapeutische dosering nadroparine en subcutane toediening gedurende ten minste drie dagen. Geëxcludeerd zijn alle patiënten die dialyseerden, deelnamen aan een andere studie of zeven dagen voor de start of gedurende de studie een andere anti-Xa-remmer of protrombinecomplex hadden gebruikt. Patiënten zijn geïncludeerd na het geven van schriftelijke toestemming.

Op de derde dag van therapie is vier uur na subcutane toediening de piek-aXa bepaald (streefspiegel: 0,6-1,0 IE/mL [1]). De primaire uitkomstmaat is de gemiddelde aXa bij patiënten met een eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m²) in vergelijking met patiënten met een eGFR > 60 (mL/min)/(1,73 m²). Secundaire uitkomstmaat is het percentage patiënten met een subtherapeutische, therapeutische of supra-therapeutische aXa in beide groepen.

De studiegrootte is gebaseerd op de hypothese van een equivalente gemiddelde aXa in beide patiëntengroepen. Vooraf is op basis van beschikbare literatuur een equivalentiemarge van -0,090-0,090 IE/mL gedefinieerd. Met een onderscheidingsvermogen van 90% en een alfa van 0,05 is een studiegrootte van tweemaal 97 patiënten nodig. Uitgangskennmerken en follow-upgegevens zijn descriptief geanalyseerd en getoetst op statistische verschillen met de t-toets, Fisher-exacttoets of chi-kwadraattoets. Voor de gemiddelde aXa is equivalentie tussen beide groepen aangetoond met het 90%-betrouwbaarheidsinterval (*two one-sided t-test*). Een P-waarde < 0,05 is beschouwd als statistisch significant.

Het onderzoek is goedgekeurd door de Regionale Toetsingscommissie Patiëntgebonden Onderzoek in Leeuwarden.

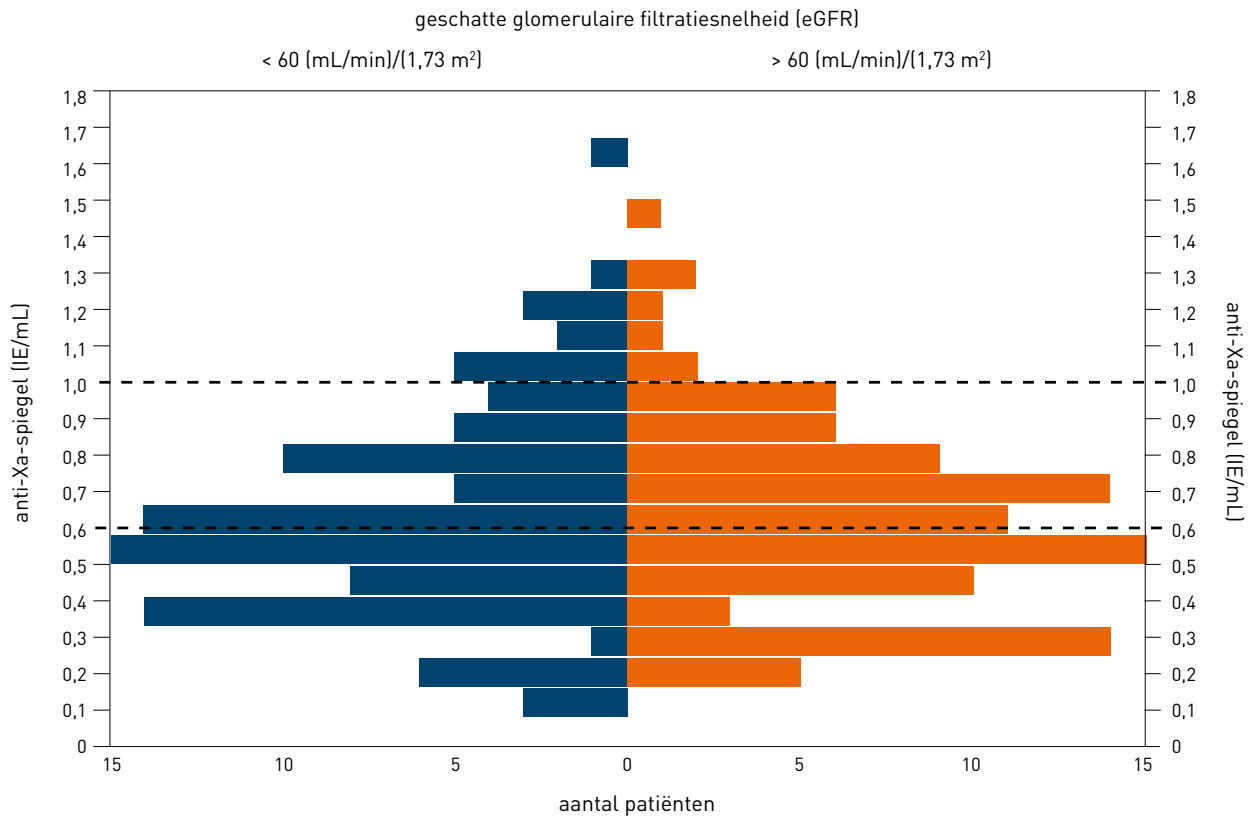
Resultaten

De uitgangskarakteristieken en follow-upgegevens van de 197 geïncludeerde patiënten worden weergegeven in

Tabel 1 Uitgangskarakteristieken en follow-upgegevens van patiënten

	eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m ²) (n = 97)	eGFR > 60 (mL/min)/(1,73 m ²) (n = 100)	P
Leeftijd; jaren (SD)	75,2 (8,9)	67,7 (11,6)	<0,001
Mannelijk geslacht; n	56 (58%)	67 (67%)	0,19
Gewicht; kg (SD)	83,9 (19,6)	85,0 (19)	0,70
Nadroparine-naïef; n	78 (80%)	80 (80%)	1,00
Dosering conform NfN/SPC; n			<0,001
• te laag	52 (54%)	53 (53%)	
• adequaat	23 (24%)	44 (44%)	
• te hoog	22 (23%)	3 (3%)	

eGFR: estimated glomerular filtration rate; NfN: Nederlandse federatie voor Nefrologie; SD: standaarddeviatie; SPC: Summary of Product Characteristics.

Figuur 1 Histogram van de anti-Xa-activiteit

tabel 1. Met uitzondering van leeftijd en het percentage patiënten behandeld met een te lage, adequate of te hoge dosering zijn er geen statistisch significante verschillen tussen de patiëntkarakteristieken in beide patiëntengroepen. Indien de onderzoekspopulatie wordt ingedeeld op basis van kliniek worden geen statistisch significante verschillen in uitgangskarakteristieken en gemiddelde aXa gevonden.

De gemiddelde aXa in de groep met verminderde nierfunctie is 0,63 IE/mL, tegen 0,62 IE/mL in de groep met normale nierfunctie (figuur 1). Het exacte verschil van 0,0047 IE/mL valt met zijn 90%-betrouwbaarheidsinterval (-0,059-0,069 IE/mL) volledig binnen het vooraf gedefiniëerde criterium voor equivalentie ($P = 0,015$).

Na het evalueren van homogeniteit van bovengenoemde equivalentie wordt binnen subgroepen naar leeftijd (≤ 67 jaar, 68-76 jaar, ≥ 77 jaar) een verschil gevonden in de relatie tussen nierfunctie en aXa. Het exacte verschil van 0,1001, -0,0065 respectievelijk -0,0379 IE/mL laat in de patiëntengroep ≤ 67 jaar een groter verschil in de gemiddelde aXa zien, te wijten aan de gemiddeld hogere aXa in de groep met verminderde nierfunctie (0,71 versus 0,61 IE/mL).

In de groep met verminderde nierfunctie wordt bij 52%, 37% respectievelijk 12% van de patiënten een subtherapeutische, therapeutische dan wel suprathérapeu-

tische aXa gemeten, in vergelijking met 47%, 46% respectievelijk 7% in de groep met normale nierfunctie ($P = 0,30$ voor vergelijking van beide groepen).

In de groep met verminderde nierfunctie krijgen patiënten significant vaker een te hoge dosering, vooral omdat de dosering pas werd gereduceerd na twee tot drie onaanpaste doseringen. Een te lage dosering in de groep met verminderde nierfunctie is vooral te wijten aan het ontbreken van de oplaaddosis. Na toetsing werd geen associatie gevonden tussen de mate van over- of onderdosering en het behalen van sub-, supra- of therapeutische spiegels.

In de onderzoekspopulatie van MCL en Isala ($n = 147$) werden gedurende ziekenhuisopname geen trombo-embolische complicaties gerapporteerd. Er trad bij 1 patiënt met $eGFR < 60$ mL/min en een subtherapeutische aXa een ernstige bloeding op gedurende ziekenhuisopname.

Beschouwing

Onze studie laat zien dat in beide patiëntengroepen de gemiddelde aXa in het therapeutische referentiegebied valt en dat deze aXa's onderling equivalent zijn. Beide patiëntengroepen laten een vergelijkbare verdeling van het aantal subtherapeutische, therapeutische en suprathérapeutische spiegels zien. Op basis hiervan kan worden geconcludeerd dat beide patiëntengroepen gelijkwaardig worden behandeld.

De meeste ziekenhuizen hanteren voor nadroparine een piek-anti-Xa-streefspiegel van 0,6-1,0 IE/mL. Voor deze algemeen geaccepteerde streefspiegel is weinig onderbouwing [1]. Gezien de laag-therapeutische gemiddelde aXa en het hoge percentage subtherapeutische spiegels in beide patiëntengroepen kan mogelijk worden geconcludeerd dat het gekozen referentiegebied ter discussie moet worden gesteld. Uit deze studie blijkt echter dat in beide groepen meer dan 50% van de patiënten een te lage dosering krijgt. Onduidelijk is of het hoge percentage subtherapeutische spiegels in de klinische praktijk leidt tot meer trombo-embolische complicaties. In sommige studies wordt een associatie tussen een hoge respectievelijk lage aXa en een verhoogd risico op bloedingen en trombo-embolische complicaties gevonden, maar andere studies vonden deze relatie niet [1, 3, 4, 8]. Nader onderzoek is nodig om een uitspraak te kunnen doen over de piek-anti-Xa-streefspiegel en het hoge percentage subtherapeutische spiegels in relatie tot het risico op trombo-embolische complicaties.

Tot heden is één retrospectieve *case series* gepubliceerd waarin patiënten met een verminderde nierfunctie werden behandeld met een gereduceerde dosis therapeutisch nadroparine [9]. In deze studie van Russcher e.a. werd bij patiënten met $\text{eGFR} < 60 \text{ (mL/min)/(1,73 m}^2\text{)}$ 25% dosisreductie toegepast en werd in 30%, 51% respectievelijk 19% van de gevallen een subtherapeutische, therapeutische en supratherapeutische aXa gemeten. Op basis van het hoge percentage subtherapeutische spiegels concludeerden Russcher e.a. dat de dosering van nadroparine met voorzichtigheid moet worden aangepast. Onze studie laat een hoger percentage subtherapeutische spiegels zien dan de studie van Russcher e.a. (52% tegen 30%). Dit verschil is mogelijk te verklaren doordat in onze studie een grotere dosisreductie werd geadviseerd bij patiënten met $\text{eGFR} < 30 \text{ (mL/min)/(1,73 m}^2\text{)}$.

Bij onderverdeling naar leeftijd werd een verschil in gemiddelde aXa gevonden, waarbij vanwege de kleine patiëntenaantallen een toevalsbevinding niet kan worden uitgesloten. Over het effect van leeftijd op de relatie tussen nierfunctie en aXa kan daarom geen conclusie worden getrokken. Tevens duiden wij het geobserveerde verschil als klinisch niet relevant.

Een beperking van onze studie is dat niet altijd exact is behandeld met een dosering conform de NfN-richtlijn en de SPC-tekst van Fraxiparine [10]. Ondanks het dosisadvies van de ziekenhuisapothecker kan in bepaalde situaties voor een afwijkende dosering zijn gekozen. Medisch specialisten handelen in de dagelijkse praktijk uiteindelijk in de geest van beide doseringsnomogrammen, maar er zijn altijd klinische situaties waarin bewust wordt afgeweken van het gegeven dosisadvies, bijvoorbeeld wegens een verhoogd bloedingsrisico. Daarentegen is een sterk punt van onze studie dat een goede afspiegeling van de dagelijkse klinische praktijk is verkregen. Verschillende studies laten bij patiënten met een verminderde nierfunctie een hoog

percentage subtherapeutische spiegels zien, maar dankzij de vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie blijkt uit onze studie dat in de dagelijkse klinische praktijk beide patiëntengroepen uiteindelijk gelijkwaardig worden behandeld [7, 9].

Conclusie

Ondanks beperkte en conflicterende bewijsvoering is het meten van de aXa op dit moment de enige beschikbare methode om de activiteit van LMWH's te monitoren. De resultaten in deze studie laten zien dat in de dagelijkse klinische praktijk een dosisreductie van therapeutisch nadroparine conform de NfN-richtlijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie leidt tot een aXa die equivalent is aan een standaarddosis bij patiënten met een normale nierfunctie. ■

Literatuur

- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012 feb;141(2 Suppl):e24S-43S.
- Schmid P, Fischer AG, Willemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. Swiss Med Wkly. 2009 aug 8;139(31-32):438-52.
- 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.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? Arch Intern Med. 2002 dec 9-23;162(22):2605-9.
- Richtlijn Antistolling met laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) bij nierinsufficiëntie. Nieuwegein: Nederlandse Federatie voor Nefrologie; 2012 mei.
- Stratta P, Karvela E, Canavese C, et al. Structure-activity relationships of low molecular weight heparins expose to the risk of achieving inappropriate targets in patients with renal failure. Curr Med Chem. 2009;16(23):3028-40.
- Smit R, van Marum RJ, Péquériau 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.
- Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. Haemostasis. 1993 mrt;23 Suppl 1:89-98.
- Russcher M, Josephus Jitta N, Kraaijenhagen RJ, Fijnheer R, Pasker-de 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.
- Samenvatting van de productkenmerken Fraxiparine. Dublin: Aspen Pharma Trading; 2014 aug 1 [geraadpleegd 2016 aug 19]. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11876.pdf>.

Verbetering

Bij het artikel *Anti-Xa-activiteit van therapeutisch nadroparine bij verminderde nierfunctie en behandeling conform richtlijn Nederlandse federatie voor Nefrologie: vergelijking met standaarddosering bij normale nierfunctie* is per abuis R.J. van Marum niet opgenomen in de opgave van auteurs. Correct zijn de volgende vermeldingen:

Auteurs:

A.L. van Ojik ^{a*}, M. Hemmelder ^b, M. Hoogendoorn ^b, R. Folkeringa ^c, R. Smit ^{de}, H.J. Derijks ^{df}, R.J. van Marum ^{gh}, S.H. Hofma ^c en E.N. van Roon ^{ai}

Affiliaties (a-f ongewijzigd):

- ^g Afdeling huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, VUmc, Amsterdam.
- ^h Afdeling geriatrie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.
- ⁱ Basiseenheid Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

Citeer als:

van Ojik AL, Hemmelder M, Hoogendoorn M, Folkeringa R, Smit R, Derijks HJ, van Marum RJ, Hofma SH, van Roon EN. Anti-Xa-activiteit van therapeutisch nadroparine bij verminderde nierfunctie en behandeling conform richtlijn Nederlandse federatie voor Nefrologie: vergelijking met standaarddosering bij normale nierfunctie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1631.