

Therapeutisch gedoseerde laag-molecuulgewicht heparines bij patiënten met obesitas: doseren op basis van lichaamsgewicht zonder afkapgrens

G.T. de Vries ^{a*}, A.L. van Ojik ^b, M. Hoogendoorn ^c en E.N. van Roon ^{de}

^a Apotheker in opleiding, Rijksuniversiteit Groningen.

^b Ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

^c Internist-hematoloog, Afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

^d Groningen Research Institute of Pharmacy, Afdeling Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

^e Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: gdvries88@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: De Vries GT, van Ojik AL, Hoogendoorn M, van Roon EN. Therapeutisch gedoseerde laag-molecuulgewicht heparines bij patiënten met obesitas: doseren op basis van lichaamsgewicht zonder afkapgrens. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1708.

Kernpunten

- Voor de therapeutische toepassing van laag-molecuulgewicht heparines bij obese patiënten is het advies te doseren volgens het doseerschema van de SmPC-tekst zonder afkapgrens op basis van lichaamsgewicht.
- Toepassing van dit doseerschema laat geen verhoogd risico op bloedingen zien.
- Monitoring van de anti-Xa-activiteit wordt aanbevolen bij morbide obesitas, zodat bij supratherapeutische anti-Xa-spiegels de dosering eventueel kan worden verlaagd.

Inleiding

De behandeling van een veneuze trombo-embolie (VTE) kan bestaan uit therapeutisch gedoseerde laag-molecuulgewicht heparines (LMWH). Mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van een VTE zijn onder andere trombofiliefactoren, een gevorderde leeftijd en roken. Ook obesitas (*body mass index* [BMI] ≥ 30 kg/m²) geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van een VTE [1]. Volgens Stein et al. is het relatief risico op een diep veneuze trombose (DVT) en een longembolie voor patiënten met obesitas respectievelijk 2,50 (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 2,49-

ABSTRACT

Therapeutic use of low molecular weight heparins in obese patients: dosing based on body weight without cut-off limit
BACKGROUND

The correct dose of therapeutic low molecular weight heparins (LMWHs) in patients with a body mass index ≥ 30 kg/m² is uncertain. Literature and guidelines are not clear and consistent about the correct dose.

DESIGN and METHODS

In this review, an overview of the literature on therapeutic use of LMWHs in this population is provided. Sixteen pharmacokinetic and pharmacodynamic or clinical studies were included.

RESULTS

Based on these results, obese patients should receive therapeutic doses of LMWHs, based on their total body weight without a dose cap as recommended in the Summary of Product Characteristics. In patients with morbid obesity, anti-Xa level monitoring and subsequently an adjusted dosage on the base of supratherapeutic anti-Xa levels is recommended.

2,51) en 2,21 (95%-BI = 2,20-2,23) in vergelijking met patiënten zonder obesitas [2]. De oorzaak voor het verhoogde risico komt voornamelijk door chronische inflammatie, verminderde fibrinolyse en klinische factoren als immobiliteit, hartfalen en veneuze stase [3].

De initiële behandeling van een VTE bestaat uit een LMWH gevolgd door een vitamine K-antagonist of direct werkende orale anticoagulantia al dan niet initieel behandeld met een LMWH. Een andere toepassing van LMWH's is de behandeling van instabiele angina pectoris of een myocardinfarct zonder ST-elevatie [4].

De in Nederland gebruikte LMWH's zijn nadroparine, dalteparine, enoxaparine en tinzaparine. Door verschillende depolymerisatietechnieken hebben de middelen een verschillend molecuulgewicht, farmacokinetiek en anticoagulerende werking met als gevolg daarvan verschillen in de geregistreerde doseerregimes [5,6]. De toediening is een- of tweemaal daags subcutaan. In tabel 1 is het gemiddelde molecuulgewicht en het doseerschema conform de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC-tekst) van nadroparine, enoxaparine, tinzaparine en dalteparine weergegeven voor de behandeling van VTE

Tabel 1 Gemiddeld molecuulgewicht, therapeutische doseringen nadroparine, enoxaparine, tinzaparine en dalteparine voor de behandeling van VTE volgens de SmPC-teksten en streefwaarden voor anti-Xa-topspiegel [5-10]

LMWH-preparaat	Gemiddeld molecuulgewicht (Da)	Dosering (IE anti-Xa/kg)	Afkapgrens *	Anti-Xa-spiegel 1dd (IE/mL) †	Anti-Xa-spiegel 2dd (IE/mL) †
Nadroparine	4500	171 1dd 86 2dd	17.100 IE ‡	1,3	0,6-1
Enoxaparine	4500	150 1dd 100 2dd	geen §	> 1	0,6-1
Tinzaparine	4500	175 1dd	18.000 IE	0,85	
Dalteparine	6000	200 1dd 100 2dd	18.000 IE ¶	1,05	-

* Maximaal aantal eenheden.

† Aanbevolen streefgebied van de anti-Xa-spiegel door de American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [5]

‡ Overeenkomend met 90 kg.

§ 100 IE anti-Xa/kg 2dd wordt aanbevolen bij patiënten met obesitas.

|| Overeenkomend met 105 kg.

¶ Overeenkomend met 99 kg.

VTE: veneuze trombo-embolie, LMWH: laag-molecuulgewicht heparine, IE: internationale eenheid, -: niet van toepassing.

met daarbij een eventuele afkapgrens bij een bepaald aantal eenheden [6-10].

LMWH's remmen voornamelijk stollingsfactor Xa. Met de bepaling van anti-Xa-activiteit kan men de plasma-concentratie monitoren. Vier uur na toediening is de top-spiegel meetbaar. De streefwaarden van de individuele LMWH's worden weergegeven in tabel 1 [5]. Aan de hand van de anti-Xa-activiteit kan de dosering aangepast worden. Uit onderzoek is echter niet aangetoond dat er een daadwerkelijk verband is tussen de anti-Xa-activiteit en het ontstaan van bloedingen of een herhaalde VTE. Hierdoor wordt dit niet standaard bepaald bij patiënten. Het antitrombotisch beleid raadt bijvoorbeeld bij patiënten met een BMI ≥ 50 kg/m² wel aan om tenminste eenmaal de anti-Xa-activiteit te bepalen om overdosering te voorkomen [11,12].

LMWH's worden therapeutisch gedoseerd op basis van lichaamsgewicht. Aangezien LMWH's hydrofiele verbindingen zijn – met een verdeling over voornamelijk het lichaamswater – is de keuze voor het juiste uitgangspunt voor de dosering (totaal lichaamsgewicht [TBW], ideaal lichaamsgewicht [IBW], aangepast lichaamsgewicht [ABW] of vetvrij lichaamsgewicht [LBW]) van belang bij patiënten met obesitas en een relatief groot lipofiel verdelingsvolume. Aangezien patiënten met obesitas een relatief groot volume vetweefsel hebben, kan dit leiden tot overdosering bij doseringen op basis van het TBW (tabel 2)[13,14].

Aanleidingen voor dit onderzoek zijn de toenemende prevalentie van obesitas in de algemene populatie, de vaststelling dat obesitas een risicofactor is voor VTE en de

kinetische overwegingen voor het belang van het kiezen van het juiste uitgangspunt voor de dosering van LMWH's bij obesitas [15].

Het doel van dit onderzoek is het geven van een doseeradvies van therapeutisch gedoseerde LMWH's bij patiënten met een BMI vanaf 30 kg/m² op basis van de literatuur.

Methoden

In Pubmed en Embase zijn Engelstalige artikelen met betrekking tot het doseeradvies van therapeutisch gedoseerde LMWH's gezocht. De volgende zoektermen zijn gebruikt: *low molecular weight heparin*, *lmwh*,

Tabel 2 Formules voor het berekenen van verschillende typen lichaamsgewicht [14]

$$\begin{aligned}
 IBW &= 45,5 + 0,89 \times (\text{langte (cm)} - 152,4) + (4,5 \text{ bij mannen}) \\
 ABW &= IBW + \text{correctiefactor} \times (TBW - IBW) \\
 LBW_{\text{vrouw}} &= (9270 \times TBW) / (8780 + 244 \times BMI) \\
 LBW_{\text{man}} &= (9270 \times TBW) / (6680 + 216 \times BMI)
 \end{aligned}$$

De correctiefactor, vermeld in de formule voor het ABW, is een geneesmiddelspecifieke factor op basis van de verwachte verandering in het verdelingsvolume door toename van het vetweefsel.

IBW: ideaal lichaamsgewicht, ABW: aangepast lichaamsgewicht, TBW: totaal lichaamsgewicht, LBW: vetvrij lichaamsgewicht, BMI: *body mass index*.

Tabel 3 Resultaten van vergelijkend onderzoek met therapeutisch gedoseerde laag-molecuulgewicht heparines bij obese

Studie	LMWH	Populatie (n)	Studieopzet	Dosering
Yee, 2000 Nieuw-Zeeland [16]	dalte	- BMI ≥ 30 kg/m²: 10 - BMI = 20-29,9 kg/m²: 10	farmacokinetische studie	200 IE/kg 1dd (DVT) 120 IE/kg 2dd (PE, ACS)
Sanderink, 2002 Verenigde Staten [17]	enoxa	- BMI = 30-40 kg/m²: 24 - BMI = 18-25 kg/m²: 24	prospectieve, gekruiste cohortstudie	1,5 mg/kg 1dd subcutaan gedurende 4 dagen 1,5 mg/kg infusie eenmalig
Green, 2003 Australië [18]	enoxa	- BMI < 25 kg/m²: 32 - BMI = 25-29,9 kg/m²: 31 - BMI ≥ 30 kg/m²: 33	prospectieve PK/PD-studie	1 mg/kg 2dd (DVT, ACS) 40 mg 1dd profylaxe
Bazinet, 2005 Canada [19]	enoxa	- BMI >30 kg/m²: 1dd: 30 2dd: 51 - BMI = 18-30 kg/m²: 1dd: 62 2dd: 69	prospectieve cohortstudie	1,5 mg/kg 1dd 1,0 mg/kg 2dd (verschillende indicaties)
Hainer, 2002 Verenigde Staten [20]	tinza	- BMI > 30 kg/m²: 37 < 100 kg: 23 uit eerdere studie	prospectieve, gekruiste cohortstudie	175 IE/kg eenmalig
Wilson, 2001 Canada [21]	dalte	100-120% IBW: 13 120-140% IBW: 14 > 140% IBW: 10	prospectieve cohortstudie	200 IE/kg 1dd (VTE) ≥ 5 dagen
CRUSADE Spinler, 2009 Verenigde Staten [22]	enoxa	- BMI < 30 kg/m²: 15162 - BMI = 32-37,9 kg/m²: 2730 - BMI = 38-45 kg/m²: 994 - BMI = 48-63 kg/m²: 175	retrospectieve cohortstudie	mediane startdosering: ≤ 100 kg: 1,00 [0,94-1,03] mg/kg 101-120 kg: 0,96 [0,88-0,99] mg/kg 121-150 kg: 0,92 [0,73-0,99] mg/kg > 150 kg: 0,65 [0,47-0,94] mg/kg (ACS)
Hagopain, 2013 Verenigde Staten [23]	enoxa	- BMI ≥ 40 kg/m²: 100 - BMI < 40 kg/m²: 200	retrospectieve cohortstudie	- gemiddelde startdosering BMI ≥ 40 kg/m²: 0,96 $\pm$ 0,11 mg/kg - spreiding 80-150 mg - BMI < 40 kg/m² (verschillende indicaties): 1,05 $\pm$ 0,19 mg/kg - spreiding 50-150 mg
Barba, 2005 Spanje [24]	LMWH	> 100 kg: 242 50-100 kg: 7559 < 50 kg: 161	prospectieve registratiestudie	gemiddelde dosering (IE/kg): >100 kg: 148 $\pm$ 36 50-100 kg: 181 $\pm$ 36 50 kg: 208 $\pm$ 51 (VTE)

LMWH: laag-molecuulgewicht heparine, dalte: dalteparine, BMI: *body mass index*, IE: internationale eenheid, DVT: diep veneuze trombus, PE: pulmonaire embolie, T_{max}: gemiddelde tijd tot maximale plasmaconcentratie, PK/PD: farmacokinetiek/farmacodynamiek, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, tinza: tinzaparine,

patiënten [16-24]

Eindpunten	Resultaten	Aanbeveling doseringsgrondslag
- distributie - klaring	- distributie en klaring niet significant verschillend obese en niet-obese - gemiddelde klaring obese: 1,30 L/u; niet obese 1,11 L/u - matige correlatie met TBW en ABW, niet met LBW	TBW of ABW
- anti-Xa-spiegel - farmacokinetisch en -dynamisch profiel	- anti-Xa spiegel vergelijkbaar obese en niet-obese - blootstelling: 16% hoger bij obese tijdens steady state T_{max} dag 4: 1 uur verlengd bij obese - matige correlatie tussen klaring en TBW	TBW
doseerstrategie bij obesen	- LBW is een covariaat voor de klaring - TBW is een covariaat voor de distributie	- LBW covariabele voor dosering - dosisaanpassing bij overgewicht
anti-Xa-spiegel	- gemiddelde anti-Xa spiegel obese: - 1dd 1,15 IE/mL (95%-BI = 1,02-1,28) - 2dd 1,17 IE/mL (95%-BI = 1,08-1,25) - gemiddelde anti-Xa-spiegel niet-obese: - 1dd 1,13 IE/mL (95%-BI = 1,04-1,22) - 2dd 1,12 IE/mL (95%-BI = 1,03-1,20)	TBW
anti-Xa-spiegel	gemiddelde anti-Xa-spiegel vergelijkbaar tussen obese en niet-obese: - obese: 0,81 IE/mL - niet-obese: 0,87 IE/mL	TBW
- anti-Xa-spiegel - VTE/bloeding	gemiddelde anti-Xa-spiegel dag 3: 1,01 ± 0,20 IE/mL 0,97 ± 0,21 IE/mL 1,12 ± 0,22 IE/mL $P > 0,2$ - VTE/bloeding: 0	TBW, geen monitoring nodig
- TBW-dosering - ernstige bloeding	- verschil mediane dosering ≤ 100 kg en >150 kg: $P < 0,0001$ - aanbevolen dosering: > 150 kg: 20% ≤ 100 kg: 57,8% - gereduceerde dosering: > 150 kg: 78,9% ≤ 100 kg: 26,6% - bloeding > 150 kg aanbevolen ten opzichte van lagere dosering: aangepaste OR = 2,42; 95%-BI = 0,70-8,37	TBW, < 1 mg/kg 2dd
- bloeding - dosering - VTE	- dosering morbide ten opzichte van niet-morbide was lager ($P < 0,01$) - bloeding tot 24 uur na laatste gift ($P = 0,30$): - BMI ≥ 40: 29% - BMI < 40: 23,5% - herhaalde VTE binnen 30 dagen ($P = 0,72$): - BMI ≥ 40: 2% - BMI < 40: 3,5%	TBW, afkapgrens 150 mg
- bloeding - herhaalde VTE - overlijden	- bloedingen < 15 dagen (OR = 0,8; 95%-BI = 0,2-2,5): > 100 kg: 1,0% 50-100 kg: 1,3% - herhaalde VTE (OR = 0,7; 95%-BI = 0,2-2,7): >100 kg: 0,7% 50-100 kg: 1,0%	TBW, effect onbekend van aanbevolen dosering

ACS: acuut coronair syndroom, TBW: totaal lichaamsgewicht, ABW: aangepast lichaamsgewicht, LBW: vetvrij lichaamsgewicht, enoxa: enoxaparine, IBW: ideaal lichaamsgewicht, VTE: veneuze trombo-embolie, OR: odds ratio.

Tabel 4 Resultaten van niet-vergelijkend onderzoek met therapeutisch gedoseerde laag-molecuulgewicht heparines bij patiënten met obesitas [25-31]

Studie	LMWH	Populatie (n)	Studieopzet	Dosering	Eindpunten
Smith, 2003 Verenigde Staten [25]	dalte	BMI > 27,3 (man) of > 27,8 (vrouw): 21	retrospectief	• 200 IE/kg 1dd (VTE) • 120 IE/kg 2dd (ACS)	relatie dosering en anti-Xa-topspiegel
Deal, 2011 Verenigde Staten [26]	enoxa	BMI ≥ 40 kg/m ² : 26	retrospectief	• mediane startdosering: 0,8 mg/kg 2dd (spreiding = 0,5-1,0 mg/kg) (VTE, ACS, CVA)	• anti-Xa-spiegel • VTE/bloeding
Lee, 2014 Verenigde Staten [27]	enoxa	BMI > 40 kg/m ² of > 150 kg: 99	retrospectief	1 mg/kg 2dd of 1dd bij eGFR < 30 mL/min (VTE, AFIB, ACS)	• anti-Xa-spiegel • bloeding
Lalama, 2015 Verenigde Staten [28]	enoxa	BMI ≥ 40 kg/m ² of ≥ 200 kg: 31	retrospectief	0,75 mg/kg 2dd (VTE, AFIB, ACS)	• anti-Xa-spiegel • VTE/bloeding
Thompson-Moore, 2015 Verenigde Staten [29]	enoxa	BMI ≥ 40 kg/m ² of ≥ 140 kg: 41	prospectief	mediane dosering: 0,90 (0,38-1,04) mg/kg 2dd (verschillende indicaties)	• gemiddelde dosering bij anti-Xa-spiegels • VTE/bloeding
Sacha, 2016 Verenigde Staten [30]	enoxa	> 150 kg: 111	retrospectief	mediane startdosering: 0,91 (0,78-0,97) mg/kg/dosis (VTE, AFIB)	• anti-Xa-spiegel • bloeding
Al-Yaseen, 2005 Canada [31]	dalte	> 90 kg: 193	retrospectief	• 200 IE/kg 1dd • 100 IE/kg 2dd ≥ 5 dagen + warfarine ≥ 3 maanden (VTE)	VTE/bloeding

LMWH: laag-molecuulgewicht heparine, dalte: dalteparine, BMI: *body mass index*, IE: internationale eenheid, VTE: veneuze trombo-embolie, ACS: acuut coronair syndroom, TBW: totaal lichaamsgewicht, enoxa: enoxaparine, CVA: cerebrovasculair accident, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, AFIB: atriumfibrilleren, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten

Aanbeveling
doseringsgrondslag

• anti-Xa-spiegel 2dd: - 81,8% therapeutisch - 18,2% suprathérapeutische • anti-Xa-spiegel 1dd: - 60,0% therapeutisch - 40,0% subtherapeutisch	TBW
• anti-Xa-spiegel: - 46% therapeutisch - 38% suprathérapeutisch, - 15% onbekend • geen VTE • 4 bloedingen bij suprathérapeutische, hierbij mediane anti-Xa- spiegel 1,5 ten opzichte van 0,95 IE/mL bij geen bloeding (P = 0,007)	TBW, < 1 mg/kg 2dd
• gemiddelde anti-Xa-spiegel: 1,09 ± 0,41 IE/mL; 35,4% therapeutisch, 50,5% suprathérapeutisch • geen bloedingen	anti-Xa-monitoring >150 kg of BMI > 40 kg/m ²
• gemiddelde initiële anti-Xa-spiegel: - 0,92 IE/mL; 48% therapeutisch - 36% suprathérapeutisch • tijdens opname: 77% therapeutisch met mediane dosering 0,71 mg/kg 2dd • 3,2% VTE • 6,5% niet-ernstige bloedingen • geen ernstige bloeding	TBW, 0,75 mg/kg
• 87,7% anti-Xa-spiegel bepaald: - 38,9% therapeutisch met 0,83 mg/kg - 50,0% suprathérapeutisch met 0,98 mg/kg (95%-BI: -0,20- -0,01; P = 0,02) • geen VTE • 8 bloedingen waarvan 1 ernstig; dosering en anti-Xa-spiegels vergelijkbaar met groep zonder bloeding	TBW, < 1 mg/kg met anti-Xa-monitoring
• 10% anti-Xa-spiegel bepaald: - mediane topspiegel: 0,89 [0,47-0,95] IE/mL - 64,3% therapeutisch - 14,3% suprathérapeutisch • geen ernstige bloedingen	TBW, < 1 mg/kg met anti-Xa-monitoring
• herhaalde VTE: 1,6% binnen 2 weken en 11 weken na diagnose • ernstige bloeding: 1,0% binnen 4 of 8 weken na diagnose	TBW

nadroparin, enoxaparin, dalteparin, tinzaparin, obesity, obese, overweight, heavy weight, excess body weight, adiposity, adipositas, adipose. Artikelen vielen af op basis van inclusieleeftijd < 18 jaar, gebruik van profylactische doseringen, overzichtsartikelen of casuïstische mededelingen.

Er is onderscheid gemaakt tussen onderzoeken waarin een directe vergelijking werd gemaakt tussen patiënten met obesitas in verschillende klassen of met een normaal lichaamsgewicht en onderzoeken waarin enkel patiënten met obesitas zijn geïncludeerd. Als maat voor effectiviteit is in de onderzoeken gezocht naar informatie over de incidentie van VTE of anti-Xa-activiteit. Materiaal voor de anti-Xa-activiteit werd afgenomen drie tot vijf uur na toediening van de LMWH. Als maat voor de veiligheid zijn de onderzoeken doorzocht op informatie over ernstige, klinisch relevante bloedingen. Ernstige, klinisch relevante bloedingen zijn gedefinieerd als fataal, een hemoglobinedaling leidend tot transfusie van rode bloedceleenheden of bloedingen in een kritisch orgaan of gebied. Overige bloedingen werden gekwalificeerd als niet-ernstige bloedingen.

Resultaten

De gebruikte zoekstrategie leverde 434 artikelen op, waarvan zestien artikelen uiteindelijk voldeden aan de vooraf opgestelde criteria. Negen van de zestien artikelen maakten een directe vergelijking tussen patiënten met en zonder obesitas. Tabel 3 bevat de details van de geselecteerde onderzoeken [16-24]. In zeven artikelen werden enkel obese patiënten geïncludeerd (tabel 4) [25-31].

Van de negen vergelijkende artikelen beschreven er zes een onderzoek met een farmacokinetisch eindpunt of de anti-Xa-activiteit als surrogaatparameter [16-21]. Deze artikelen concludeerden geen verschil tussen obese en niet obese patiënten in respectievelijk de hoogte van de anti-Xa-activiteit of de distributie en de klaring (tabel 3) [16,17,19-21].

In één van de vergelijkende onderzoeken van Green et al. werd gevonden dat LBW een covariaat is voor de klaring en TBW voor de distributie [18]. Vanuit het farmacodynamische model bleek dat er geen verschil was tussen obese en niet-obese patiënten en het ontstaan van kleine blauwe plekken, een mogelijke voorspeller voor het ontstaan van ernstige bloedingen. Met behulp van een dosissimulatie werd bepaald welke doseringsstrategie het risico op de kleine blauwe plekken verlaagd. De onderzoekers concludeerden alle patiënten te doseren met 1 mg/kg 3dd gebaseerd op LBW of patiënten onder 90 kg (> 50 jaar) en patiënten boven 120 kg (< 50 jaar) met 1 mg/kg 2dd gebaseerd op TBW, en de overige patiënten 1 mg/kg 3dd gebaseerd

op LBW. De onderzoekers gaven aan dat het vaststellen van deze associatie niet direct betekent dat het LBW een juiste en bruikbare voorspeller is [18].

Vier van de negen vergelijkende onderzoeken gebruikten een klinisch eindpunt, namelijk de VTE-incidentie of het ontstaan van ernstige, klinisch relevante bloedingen [21-24]. Deze onderzoeken lieten geen verschil zien in het aantal bloedingen of de VTE-incidentie tussen obese en niet obese patiënten [21-24]. In drie van de vier studies werden obese patiënten met een gereduceerde dosering behandeld. Deze behandeling leidde niet tot een verschil in VTE- en bloedingsincidentie tussen obese en niet obese patiënten. Deze studies raadden aan obese patiënten met een gereduceerde dosis te behandelen [22-24].

Van de zeven niet vergelijkende artikelen beschreven zes onderzoeken de effectiviteit aan de hand van de anti-Xa-activiteit [25-30]. Zes onderzoeken keken naar de klinische eindpunten niet-ernstige en ernstige bloedingen en VTE-incidentie (tabel 4) [26-31]. Alle patiënten in de onderzoeken werden gedoseerd op basis van TBW. Vijf onderzoeken werden uitgevoerd met morbide obesitas-patiënten ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$), die allemaal aangaven te doseren met een gereduceerde dosis en/of te doseren op geleide van de anti-Xa-activiteit. Dit werd gebaseerd op het relatief vaak voorkomen van suprathérapeutische anti-Xa-spiegels, wat kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico [26-30].

Beschouwing

Dit literatuuronderzoek is opgesteld om een doseeradvies te kunnen geven voor therapeutisch gedoseerde LMWH's bij patiënten met obesitas. Met behulp van de zoekstrategie zijn in totaal negen vergelijkende en zeven niet-vergelijkende artikelen geïnccludeerd. Allen gebruikten het TBW als grondslag voor de dosering van de LMWH. De vergelijkende onderzoeken vonden overeenkomstige resultaten tussen obese en niet-obese patiënten. Op basis van deze resultaten raden vijf onderzoeken aan om obese patiënten te doseren met de aanbevolen dosering volgens de SmPC-tekst zonder afkapgrens op basis van lichaamsgewicht. Vanwege voornamelijk de angst voor bloedingen werd in drie studies aangeraden gereduceerd te doseren. Deze benadering leidde niet tot een verschil in VTE- en bloedingsincidentie tussen obese en niet-obese patiënten.

De niet-vergelijkende onderzoeken deden voornamelijk onderzoek met morbide obesitas-patiënten. De onderzoekers adviseerden deze patiëntenpopulatie gereduceerd of met afkapgrens te doseren en/of de anti-Xa-activiteit te bepalen. Deze aanbevelingen werden gedaan op basis van gemeten suprathérapeutische anti-Xa-spiegels, welke geassocieerd zouden kunnen worden met een verhoogd risico op bloedingen [32]. Door het retrospectieve karakter van vrijwel alle onderzoeken werd niet in alle onderzoeken standaard de anti-Xa-activiteit bepaald. Door het ontbreken van een controle-groep is de uitkomst van de onderzoeken op de anti-Xa-activiteit en farmacokinetische parameters bij een normaal lichaamsgewicht onbekend. De niet-vergelijkende onderzoeken laten zien dat er mogelijk een indicatie bestaat om de patiënt met morbide obesitas te monitoren en de dosering zo nodig te reduceren om zo het risico op bloedingen te verlagen.

De populatiegrootte binnen de onderzoeken varieerde sterk, van 10 tot 3899 patiënten met obesitas of een gewicht $> 100 \text{ kg}$. Bij een kleine populatiegrootte kan een statistisch verschil in uitkomstmaten met een lage incidentie, zoals een herhaalde VTE, tussen gewichtsklassen niet aangetoond worden.

Een beperking van dit literatuuronderzoek is het veelvuldig gebruik van de uitkomstmaat anti-Xa-activiteit. Hier van is niet aangetoond dat deze daadwerkelijk gecorreleerd is met het ontstaan van bloedingen en een herhaalde VTE [12].

Op basis van dit literatuuronderzoek adviseren wij dat LMWH's bij patiënten met obesitas bij voorkeur worden gedoseerd conform SmPC-tekst, gebruikmakend van het TBW zonder hierbij een afkapgrens op basis van het lichaamsgewicht te hanteren. Enkele onderzoeken behandelen met een gereduceerde dosering vanwege de angst voor bloedingen. De onderzoeken zonder gereduceerde dosering laten echter geen verhoogd risico op bloedingen zien. Bij patiënten met morbide obesitas wordt geadviseerd aanvullend de anti-Xa-activiteit te monitoren en in geval van suprathérapeutische spiegels zo nodig de dosering te verlagen. Opvallend is dat geen van de studies is uitgevoerd met het in Nederland veel gebruikte nadroparine. Meer onderzoek naar het gebruik van nadroparine bij de obese patiënt is gewenst. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf een wetenschappelijk artikel publiceren in het NPFO?
Neem contact op met de NPFO-redactie via npfo@npfo.nl