

# Anti-Xa top- en dalspiegels bij therapeutisch gedoseerd nadroparine in patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen of obesitas

Lodi Mast <sup>a\*</sup>, Rifka M.Y.M. Peeters <sup>a</sup>, Maaïke Söhne <sup>b</sup>,  
Chris M. Hackeng <sup>c</sup>, Catherijne A.J. Knibbe <sup>ad</sup> en  
Marcel P.H. van den Broek <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein & Utrecht.

<sup>b</sup> Afdeling Interne geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein & Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Klinische Chemie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein & Utrecht.

<sup>d</sup> Division of Systems Biomedicine & Pharmacology, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University.

\* Thans: Afdeling Klinische Farmacie, BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam.  
Correspondentie: l.mast@bovenij.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit onderzoek is gefinancierd door het onderzoeksfonds van het St. Antonius Ziekenhuis.

Citeer als: Mast L, Peeters MYM, Söhne M, Hackeng CM, Knibbe CAJ, van den Broek MPH. Anti-Xa top- en dalspiegels bij therapeutisch gedoseerd nadroparine in patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen of obesitas. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1745.

## KERNPUNTEN

- In controlepatiënten zonder nierfunctiestoornissen of obesitas worden vooral anti-Xa-topspiegels onder de gerapporteerde streefwaarden van 0,6-1,0 IU/mL waargenomen.
- Bij verminderde nierfunctie nemen zowel anti-Xa-top- als dalspiegels toe. Als vanaf de tweede gift de dosering wordt gereduceerd naar 75% en 50% bij een eGFR van respectievelijk 30-50 en < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, worden vergelijkbare dalspiegels en lagere topspiegels behaald ten opzichte van controlepatiënten.
- Bij obese patiënten moet op basis van totaal lichaamsgewicht worden gedoseerd.

## ABSTRACT

*Anti-Xa peak and trough levels during therapeutic nadroparin in patients with and without renal dysfunction or obesity*

## Background

Nadroparin is frequently prescribed for anticoagulant bridging. While routine monitoring is not required, in patients with renal dysfunction or obesity, anti-factor Xa (anti-Xa) peak levels (0.6-1.0 IU/mL) are advised to guide dosing. More recently, a relation between anti-Xa trough levels > 0.5 IU/mL and an increased bleeding risk was suggested.

## Objective

To study the influence of renal dysfunction and obesity on anti-Xa peak and trough levels.

## Methods

Patients using therapeutic nadroparin were included in four groups, i.e. control patients (estimated glomerular filtration rate [eGFR] > 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), mild (30-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and severe (< 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal dysfunction and patients with obesity (body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>, eGFR > 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Anti-Xa peak and trough levels were collected in steady state and were considered peak or trough levels when collected 3-5 and 10-14 hours after administration, respectively. Anti-Xa values were evaluated in a descriptive manner and analyzed combined with previously published anti-Xa data using population pharmacokinetic (PK) modelling in non-linear mixed effect modelling (NONMEM).

## Results

In 27 patients, 68 anti-Xa levels (17 peak and 20 trough) were available. In the control group, median anti-Xa peak and trough levels were 0.43 IU/mL (0.34-0.82 IU/mL, n = 5) and 0.29 IU/mL (0.12-0.52 IU/mL, n = 6). Using population PK modelling, total body weight and eGFR were significant covariates for anti-Xa clearance and Lean Body Weight for distribution volume. Control patients had anti-Xa peak levels below the 0.6-1.0 reference and both anti-Xa peak and trough levels increased in patients with renal dysfunction. A 25 or 50% dose reduction will result in either similar anti-Xa peak or trough levels in patients with severe renal dysfunction, respectively. Obese patients had similar anti-Xa levels upon weight-based dosing.

## Conclusion

Anti-Xa peak values are below 0.6-1.0 IU/mL in patients without renal dysfunction or obesity. Depending on whether similar anti-Xa peak or trough levels compared to control patients are pursued, a 25-50% dose reduction in patients with severe renal dysfunction is required. In obese patients, weight-based dosing can be used.

## INLEIDING

Nadroparine is een laag-moleculgewicht heparine (LMWH) dat in therapeutische doseringen wordt toegepast bij patiënten met atriumfibrilleren of veneuze trombo-embolische complicaties [1,2]. Een belangrijk voordeel van LMWH's ten opzichte van heparine is dat geen monitoring via geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) nodig is [1,3,4].

Bij patiënten met verminderde nierfunctie of obesitas wordt in diverse richtlijnen echter wel anti-factor Xa (anti-Xa)-controle aanbevolen [5-7]. Nadroparine wordt vrijwel volledig renaal geklaard waardoor accumulatie kan optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie [8,9]. Van alle LMWH's is het meeste onderzoek verricht naar enoxaparine. In een meta-analyse werden verhoogde anti-Xa-topspiegels en een toegenomen bloedingsrisico vastgesteld voor patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) onder de 30 ml/min [10,11]. In richtlijnen wordt dan ook een dosisverlaging geadviseerd bij patiënten met een eGFR < 60 mL/min, waarbij de dosering kan worden bijgesteld op geleide van anti-Xa-topspiegels (streefwaarde 0,6-1,0 IU/mL) [7]. Bij patiënten met (morbide) obesitas zou het doseren op basis van totaal lichaamsgewicht, vooral bij extreme gewichten, potentieel tot hoge anti-Xa-topspiegels kunnen leiden omdat het verdelingsvolume toeneemt met *Lean Body Weight* (LBW) [12]. Daar staat tegenover dat het afkappen van de dosering bij een lichaamsgewicht > 100 kg mogelijk in onderbehandeling resulteert [5,13,14]. Er zijn geen richtlijnen die concrete adviezen geven over therapeutisch LMWH-dosering en monitoring bij obesen [5,6].

Hoewel in beide patiëntenpopulaties wordt aangeraden om anti-Xa-topspiegels te monitoren, is de relevantie van deze parameter niet geheel duidelijk. Er is geen duidelijke relatie tussen anti-Xa-topspiegels en trombotische of bloedingscomplicaties aangetoond [15-17]. Daarentegen lijken hogere dalspiegels (> 0,5 IU/mL) zich wel te vertalen in een verhoogd bloedingsrisico [18]. Dalspiegels maken momenteel echter geen deel uit van monitoring in de dagelijkse praktijk.

In deze studie wordt de invloed van nierfunctiestoornissen en obesitas op anti-Xa-top- en dalspiegels onderzocht in controlepatiënten, patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten met obesitas, die therapeutisch nadroparine gebruiken. De gemeten anti-Xa-spiegels

zijn vervolgens gecombineerd met data uit een eerdere studie bij niet-obese en morbide obese patiënten [12] en geanalyseerd met behulp van populatie farmacokinetische modellering. Dit om richting te geven aan het optimaliseren van de nadroparine dosering in de dagelijkse praktijk.

## METHODEN

In deze prospectieve observationele studie werden opgenomen patiënten die werden behandeld met nadroparine in therapeutische doseringen (tweemaal daags 86 IE/kg) gescreend voor inclusie tussen augustus 2020 en januari 2021. Vooraf werden vier patiëntengroepen gedefinieerd, namelijk controlepatiënten zonder nierfunctiestoornissen of obesitas, patiënten met matige (eGFR 30-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstige nierfunctiestoornissen (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) en patiënten met obesitas (tabel 1). Exclusiecriteria waren een actieve COVID-19 infectie, aangeboren hemostatische afwijkingen, opname op de intensive care, dialyse of gepland nadroparinegebruik voor een kortere behandelduur dan drie dagen. De studie werd goedgekeurd door de *Medical Research Ethics Committees United*, MEC-U (NL71527.100.19) en schriftelijk *informed consent* werd verkregen van alle patiënten.

Volgens protocol werden anti-Xa-top- en dalspiegels afgenomen op dag 3 en/of 5 van de behandeling. Een anti-Xa-spiegel werd als topspiegel gezien indien deze was afgenomen 3 tot 5 uur na de nadroparine toedieningen als dalspiegel indien 10 tot 14 uur na toediening afgenomen. Top- en dalspiegels moesten in steady state zijn afgenomen (> 3 dagen behandeling).

Bloedafnames en toedieningen van nadroparine werden uitgevoerd volgens de standaard afdelingsroutine. Aan verpleegkundigen werd gevraagd om de exacte tijdstippen van toediening en bloedafnames in het patiëntendossier vast te leggen. Bloedafnames werden na afname op kamertemperatuur bewaard en binnen vier uur gecentrifugeerd, waarna de anti-Xa-activiteit in plasma werd bepaald met een *STA-R Max Evolution* systeem (Diagnostica Stago, Asnières, Frankrijk) en bijbehorende reagentia (Liquid anti-Xa, Diagnostica Stago, Asnières, Frankrijk) (bereik 0,0-1,6 IU/mL, meetonzekerheid 3,2%). Demografische factoren en laboratoriumwaarden werden verzameld uit het patiëntendossier. De nierfunc-

**TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN EN ANTI-XA-METINGEN**

	controlegroep (BMI < 30, eGFR > 50)	eGFR 30-50 (BMI < 30, eGFR 30-50)	eGFR < 30 (BMI < 30, eGFR < 30)	obesen (BMI ≥ 30, eGFR > 50)
<b>demografische factoren</b>				
n	12	5	5	5
leeftijd (jaar)	72 (49-79)	70 (65-81)	75 (65-89)	64 (38-87)
vrouwelijk geslacht (%)	25	20	20	40
TBW (kg)*	71 (52-110)	81 (61-95)	78 (73-90)	101 (87-103)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	23 (18-30)	27 (20-30)	27 (25-29)	34 (30-35)
LBW (kg)*	58 (36-78)	61 (51-68)	60 (56-65)	66 (54-70)
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )*	90 (44-104)	35 (27-48)	27 (24-30)	81 (53-129)
eGFR-D (mL/min)*	97 (50-145)	41 (34-48)	30 (25-35)	89 (67-158)
<b>nadroparine dosering</b>				
nadroparine dosering (IE/kg)	89 (81-111)	70 (60-94)	38 (35-52)	92 (58-94)
relatieve nadroparine dosering (percentage ten opzichte van nadroparine standaarddosering)	100 (100-125)	75 (75-100)	50 (38-66)	100 (75-100)
aantal patiënten met verlaagde nadroparine dosering (n)	0 / 12	3 / 5	5 / 5	1 / 5
<b>anti-Xa-metingen</b>				
duur LMWH behandeling ten tijde van eerste anti-Xa-meting	4 (2-29)	13 (6-19)	3 (2-14)	7 (6-11)
duur LMWH behandeling ten tijde van tweede anti-Xa-meting	6 (5-29)	14 (13-14)	N.v.t.	9 (8-13)
mediaan aantal anti-Xa-spiegels per patiënt (n)	2 (1-4) Top: 0 (0-2) Dal: 1 (0-2)	2 (1-3) Top: 1 (0-1) Dal: 1 (0-2)	2 (1-7) Top 1 (0-2) Dal: 1 (0-1)	3 (1-4) Top: 0 (0-2) Dal: 1 (0-2)
totaal aantal anti-Xa-spiegels (n)	29 Top: 7 Dal: 8	10 Top: 3 Dal: 5	15 Top: 4 Dal: 3	14 Top: 3 Dal: 4

Waarden zijn weergegeven als mediaan (min-max).

Relatieve nadroparine dosering (%): procentuele nadroparine dosering ten opzichte van gewichtsgebaseerd doseren (86 IE/kg).

Verlaagde nadroparine dosering: aantal patiënten met een dosering < 100% op basis van eerder berekend percentage.

Duur LMWH behandeling ten tijde van eerste/tweede anti-Xa-meting: aantal dagen nadroparine gebruik voorafgaand aan anti-Xa-metingen.

Anti-Xa-top- en dalspiegels werden gedefinieerd als anti-Xa-waarden die respectievelijk 3-5 uur en 10-14 uur na nadroparine toediening werden afgenomen, bij een minimale nadroparine behandelduur van 3 dagen.

BMI: *body mass index* (kg/m<sup>2</sup>), eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van CKD-EPI, TBW: totaal lichaamsgewicht, LBW: *Lean Body Weight* [19], eGFR-D: gedeïndexeerde eGFR op basis van lichaamsoppervlakte (Dubois), anti-Xa: anti-factor Xa, LMWH: laag-molecuulgewicht heparine.

\* Gemeten ten tijde van de eerste anti-Xa-meting.

tie (CKD-EPI) werd gedeïndexeerd met behulp van lichaamsoppervlakte (Dubois). LBW werd berekend met behulp van Janmahasatian e.a. [19].

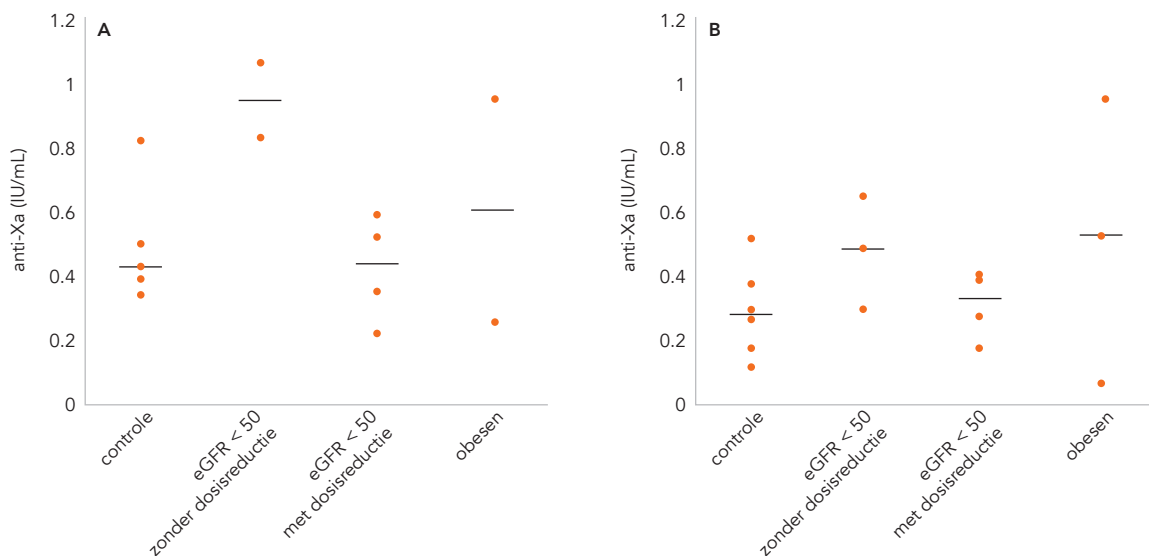
Voor de populatie farmacokinetische analyse werden de data uit deze studie toegevoegd aan een eerdere (rijke-re) anti-Xa dataset in morbide obese en niet-obese patiënten [12]. De gezamenlijke dataset werd geanalyseerd met behulp van *non-linear mixed effect modelling* met NONMEM (v7.4; ICON Development Solutions, MD, USA). Pirana (v2.9.9), R (v3.5.3), Rstudio (v1.1.463) en Xpose (v4.6.1) werden gebruikt om de data te visualiseren. Het model werd gebruikt ter visualisatie van de invloed van gewicht en nierfunctie op anti-Xa-spiegels in 8 representatieve patiënten met variërend gewicht en nierfunctie.

## RESULTATEN

Van de 76 gescreende patiënten voldeden er 9 aan de exclusiecriteria, wilden er 26 niet deelnemen en werden

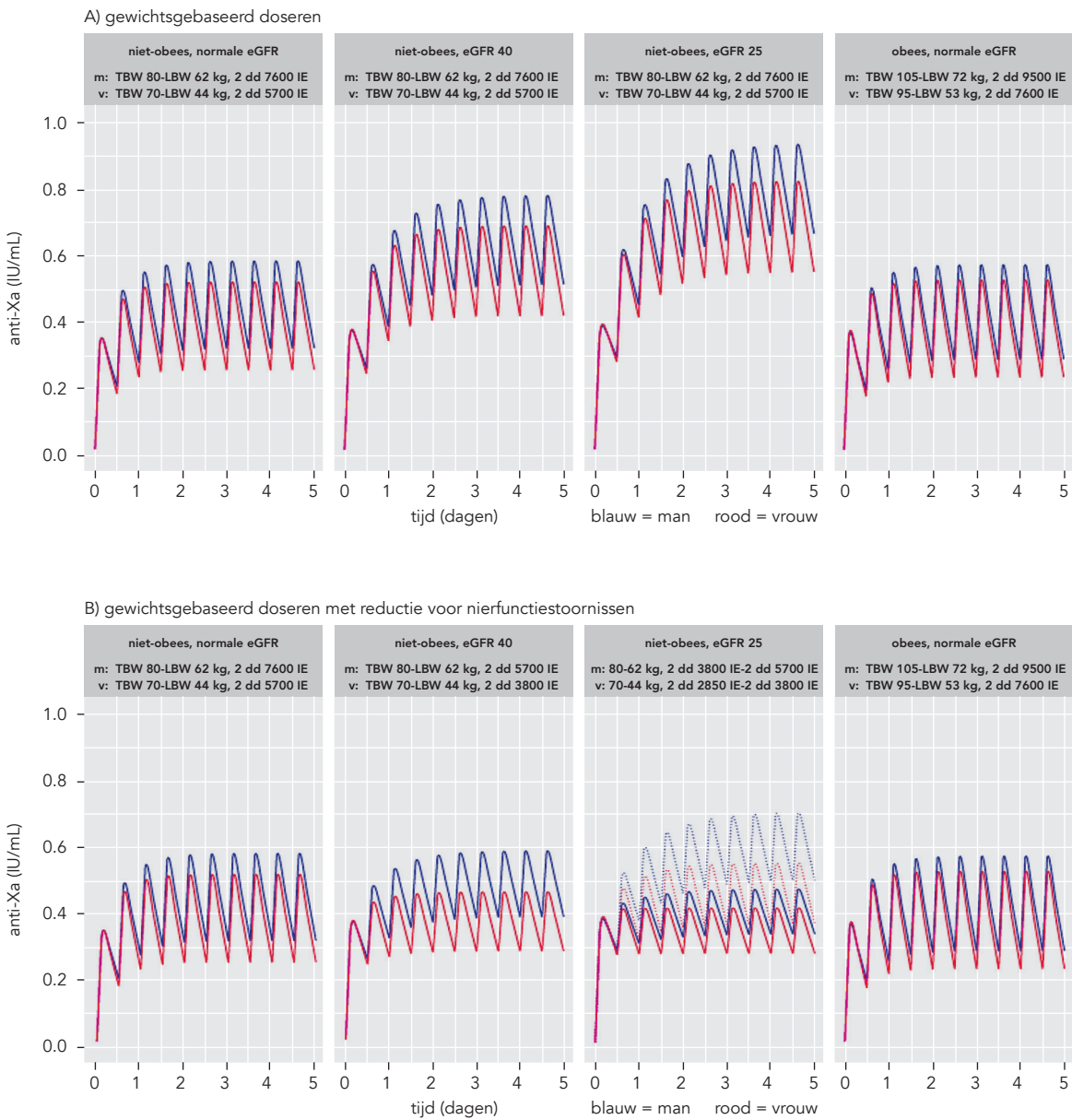
14 om een andere reden niet geïncludeerd. Patiëntkarakteristieken en anti-Xa-waarden van 27 geïncludeerde patiënten werden verkregen, waarbij 17 topspiegels, 20 dalspiegels en 31 overige spiegels werden bepaald (tabel 1). In figuur 1 zijn anti-Xa-top- en dalspiegels per groep weergegeven, waarbij vanwege beperkte aantallen de twee groepen met nierfunctiestoornissen zijn samengevoegd, en er vervolgens onderscheid is gemaakt naar volledige of aangepaste dosering in verband met nierfunctie. In de controlegroep was de mediane topspiegel 0,43 IU/mL (0,34-0,82 IU/mL, n = 5), en de mediane dalspiegel 0,29 IU/mL (0,12-0,52 IU/mL, n = 6). In de controlegroep lag één topspiegel tussen de 0,6-1,0 IU/mL en was één dalspiegel groter dan 0,5 IU/mL. In de andere groepen leken top- en dalspiegels hoger bij patiënten met nierfunctiestoornissen zonder dosisreductie. Bij de obesen werd eveneens een grote spreiding waargenomen met onder andere een patiënt die een hogere daldan topspiegel had.

**FIGUUR 1 ANTI-XA-TOP- (A) (N = 13) EN DALSPIEGELS (B) (N = 16) IN DE VERSCHILLENDE PATIËNTENGROEPEN**



Anti-Xa-waarden zijn weergegeven als individuele meting (rondje) met aanduiding van mediaan (lijn). Metingen van patiënten met een eGFR < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> zijn samengevoegd en vervolgens gesplitst naar volledige of aangepaste dosering op basis van totaal lichaamsgewicht. Indien voor een patiënt 2 top- en/of dalspiegels beschikbaar waren, zijn de gemiddelden van deze spiegels gebruikt. Anti-Xa: anti-factor Xa, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

**FIGUUR 2 ANTI-XA CONCENTRATIE-TIJDPROFIELEN BIJ (A) GEWICHTSGBASEERD DOSEREN EN (B) GEWICHTSGBASEERD DOSEREN MET REDUCTIE OP BASIS VAN NIERFUNCTIE**



Solide lijn: 75% en 50% bij eGFR 30-50 en < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> respectievelijk.

Stippellijn: 75% bij eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> van therapeutisch nadroparine in representatieve mannelijke en vrouwelijke patiënten met variërende nierfunctie of obesitas.

Anti-Xa en aXa: anti-factor Xa, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, TBW: totaal lichaamsgewicht, LBW: Lean Body Weight.

In de farmacokinetische analyse waarin de data van deze studie ( $n = 68$ ; monsters van  $n = 27$  patiënten) tezamen met data van een eerdere studie in (morbide obese) patiënten [12] werden geanalyseerd, werd een tweecompartimentenmodel geïdentificeerd. Voor klaring waren totaal lichaamsgewicht (lineaire functie) en de eGFR (power functie met exponent van 0,46) significante covariaten, en voor volume LBW (lineaire functie). Het uiteindelijke model bleek de anti-Xa-spiegels van patiënten met of zonder nierfunctiestoornissen of obesitas uit de verschillende studies goed te beschrijven.

In figuur 2 zijn anti-Xa concentratie-tijdprofielen weergegeven voor 8 representatieve mannelijke en vrouwelijke patiënten. Controlepatiënten hadden anti-Xa-topspiegels onder 0,6-1,0 IU/mL. In vergelijking met controlepatiënten hadden patiënten met verminderde nierfunctie zonder dosisreductie hogere anti-Xa-top- en dalspiegels (figuur 2A). Vergelijkbare dalspiegels kunnen worden verkregen door dosisreductie toe te passen vanaf de tweede toediening naar 75% (eGFR 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) of 50% (eGFR 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), hoewel daarmee lagere topspiegels worden behaald (figuur 2B). Als patiënten met een eGFR van 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> een dosering van 75% krijgen, worden vergelijkbare topspiegels maar hogere dalspiegels behaald. Obese patiënten hebben bij gewichtsgebaseerd doseren vergelijkbare top- en dalspiegels als controlepatiënten.

## BESCHOUWING

In deze prospectieve studie zijn top-, dal- en overige anti-Xa-spiegels van patiënten met en zonder nierfunctiestoornissen of obesitas geanalyseerd samen met een eerdere rijke dataset van (obese) patiënten zonder nierfunctiestoornissen [12]. In de vier verschillende groepen van onze studie was de spreiding in anti-Xa-top- en dalwaarden groot, hetgeen in overeenstemming is met eerdere studies naar nadroparine en andere LMWH's [8,9,11,15,16,20,21]. Een deel van de variatie is mogelijk het gevolg van incorrecte registratie, wat achteraf echter niet kon worden achterhaald. In het ontwikkelde farmacokinetische model op basis van alle data kon een belangrijk deel van de variatie in anti-Xa worden verklaard door covariaten als totaal lichaamsgewicht en eGFR, waaruit conclusies kunnen worden getrokken voor de praktijk. De streefwaarden voor anti-Xa-topspie-

gels, zoals bekend uit richtlijnen (0,6-1,0 IU/mL) [7], werden in slechts 1 van de 5 controlepatiënten gehaald. De resultaten van onze populatie farmacokinetische analyse bevestigen deze bevindingen. Hoewel in Nederland dagelijks wordt gewerkt met deze referentiewaarden, blijkt ook uit andere onderzoeken dat slechts een klein deel van de patiënten deze referentiewaarden bereikt [8,9,11,15,16,20-22]. Dit betekent dat het streven naar deze waarden in speciale patiëntpopulaties mogelijk leidt tot overbehandeling ten opzichte van controlepatiënten.

Bij patiënten met (ernstige) nierfunctiestoornissen bleken zowel anti-Xa-top- als dalspiegels verhoogd te zijn. Hoewel wordt geadviseerd te monitoren op topspiegels, is een dalspiegel > 0,5 IU/mL gerelateerd aan een verhoogde kans op bloedingen [18]. Er is echter weinig bekend over de hoogte van anti-Xa-dalspiegels in deze patiënten. Een belangrijke vraag is dan ook of bij patiënten met nierfunctiestoornissen ten opzichte van controlepatiënten vergelijkbare dal- of topspiegels moeten worden nagestreefd. Dit heeft consequenties voor de gewenste dosering aangezien voor dezelfde piekspiegels 75% van de dosering en voor dezelfde dalspiegels 50% van de gewichtsgebaseerde dosis moet worden gegeven in patiënten met een eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. In elk geval lijkt het niet rationeel om bij deze patiënten topspiegels van 0,6-1,0 IU/mL na te streven omdat deze waarden ook in patiënten zonder nierfunctiestoornissen of obesitas niet worden bereikt.

Tot slot bleken obese patiënten die nadroparine kregen op basis van totaal lichaamsgewicht, ongeveer vergelijkbare top- en dalspiegels te hebben als controlepatiënten. Eerder werd gerapporteerd dat in obesen het verdelingsvolume met LBW toeneemt [12], waardoor verwacht kan worden dat bij zeer hoge lichaamsgewichten de dosering afgekapt of afgebogen moeten worden. Doordat echter niet geheel duidelijk is of de bloedingsneiging correleert met anti-Xa-top- of dalspiegels is de relevantie hiervan nog onduidelijk.

## CONCLUSIE

Bij patiënten zonder nierfunctiestoornissen of obesitas worden de referentiewaarden 0,6-1,0 IU/mL voor anti-Xa-topspiegels niet gehaald. Top- en dalspiegels nemen toe in patiënten met eGFR < 50 mL/min als doseringen

niet worden verlaagd. Een dosisreductie vanaf de tweede gift naar 75% (eGFR 30-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) of 50% (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) resulteert in vergelijkbare dal- en lagere topspiegels. Bij kleinere dosisverlagingen worden vergelijkbare topspiegels, maar hogere dalspie-

gels behaald. Bij obese patiënten kan op basis van totaal lichaamsgewicht worden gedoseerd. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*