

Anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met verminderde nierfunctie – Reactie

E. Boerrigter ^a, A.T.M. Wasylewicz ^b, R.J.E. Grouls ^c en C.H.M. Kerskes ^{d*}

^a Student farmacie, Universiteit Utrecht.

^b AIOS ziekenhuisfarmacie en PhD-student, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^c Ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^d Ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog i.o., Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

* Correspondentie: marieke.kerskes@catharinaziekenhuis.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Reactie op: 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.

Citeer als: Boerrigter E, Wasylewicz ATM, Grouls RJE, Kerskes CHM. Anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met verminderde nierfunctie – Reactie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:c1601.

In hun artikel ‘Prevalentie van correcte anti-Xa-bloedspiegels bij patiënten met verminderde nierfunctie op basis van dosisadvies conform richtlijn Nederlandse Federatie voor Nefrologie’ gebruiken Smit e.a. de anti-Xa-spiegels als effectmaat voor het doseren van nadroparine bij patiënten met nierfunctiestoornissen [1]. Evenwel kunnen bij zowel de NfN-richtlijn als het artikel enkele kanttekeningen gemaakt worden.

De eerste kanttekening is dat er geen onderlinge standaardisatie is van de in Nederland gebruikte analysemethodes voor anti-Xa [2, 3]. Dat roept de vraag op hoe de gebruikte meetmethode zich verhoudt tot de in de richtlijn gegeven referentiewaarden en wat dus de klinische betekenis is van de gemeten anti-Xa-spiegels.

Ten tweede is, zoals Smit e.a. ook vermelden in de *Beschouwing*, het ontbreken van een controlegroep een groot gemis in het onderzoek. Uit een eigen retrospectief onderzoek in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven bleek namelijk bij dalteparinegebruikers dat van de patiënten met een goede klaring en adequate dosering slechts 30% de in de richtlijn gegeven referentiewaarden haalt [Boerrigter E, et al., ongepubliceerde waarnemingen]. De in het onderzoek en in de richtlijn gebruikte referentiewaarden zijn ook slecht onderbouwd, gemeten met

hoogstwaarschijnlijk andere meetmethodes en bovendien enkel gebaseerd op enoxaparine [4]. De vraag dient zich dus aan of de door Smit e.a. gebruikte referentiewaarden wel de juiste zijn voor hun eigen setting. Zijn we niet alle patiënten met nierfunctiestoornissen die op basis van een doseeralgoritme worden opgehoogd tot goede anti-Xa-spiegels, aan het overdoseren? Hiertegenover staat dat de geadviseerde dosisreducties bij aanvang van de therapie ook zeer beperkt onderbouwd zijn. De adviezen in de NfN-richtlijn komen ook niet overeen met de internationale ACCP-richtlijn of de samenvattingen van de productkenmerken van de verschillende laag-moleculairgewicht-heparines (LMWH's) [5, 6]. Bovendien bleek uit de RIETE-studie dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie het risico op trombose groter is dan het risico op bloedingen, waardoor een dosisreductie dus ongewenst is [7].

De derde kanttekening betreft de relatie tussen anti-Xa-spiegels en het risico op trombose of bloedingen. Deze is helemaal niet zo eenduidig als de richtlijnen suggereren. In vele studies is zo'n relatie zelfs helemaal niet aantoonbaar [8-10]. Bovendien kennen de diverse LMWH's farmacologische en farmacokinetische verschillen. Daarmee is niet gezegd dat het therapeutische anti-Xa-venster, destijds bepaald voor enoxaparine, toepasbaar is op nadroparine.

Ook vroegen we ons af hoe dosisaanpassingen van $\pm 10\%$ werden uitgevoerd in de praktijk. De dosering in de nadroparinespuiten die in de handel zijn (2850 IE, 3800 IE, 5700 IE en 7600 IE per spuit) verschillen minimaal 20% van elkaar. Ook het combineren van spuiten bij tweemaal-daags doseren lijkt daarvoor geen uitkomst te bieden, aangezien het dan onduidelijk is op welk moment het monster voor welke topspiegel moet worden afgenomen en waarop deze moet worden bijgesteld. Zijn de dosisaanpassingen van 10% in de studie groter geweest, of werden deze in de praktijk niet uitgevoerd, of werden er andere spuiten bereid?

De studie van Smit e.a. in combinatie met onze eigen bevindingen laten zien dat er grote behoefte is aan duidelijkheid betreffende het doseren en monitoren van LMWH's. Hiervoor dient gekeken te worden naar het risico op cumulatie en de relatie tussen klinische uitkomsten en anti-Xa-waarden. Tot die tijd is nauwlettendheid geboden bij het interpreteren van het anti-Xa-venster en het eventueel toepassen van een dosisreductie bij aanvang van de therapie. ■

Literatuur

- 1 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.
- 2 Favaloro EJ, Lippi G, Koutts J. Laboratory testing of anticoagulants: the present and the future. *Pathology*. 2011 dec;43(7):682-92.
- 3 External quality control for assays and tests; with a focus on thrombosis and haemostasis. Survey 2015-3. Voorschoten: ECAT Foundation; 2015 okt 31. p. 78-9.
- 4 Levine MN, Planes A, Hirsh J, Goodyear M, Vochelle N, Gent M. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost*. 1989 nov 24;62(3):940-4.
- 5 Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 feb;141(2 Suppl):e152S-84S.
- 6 Richtlijn Antistolling met laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) bij nierinsufficiëntie. Nieuwegein: Nederlandse Federatie voor Nefrologie; 2012 mei.
- 7 Monreal M, Falgá C, Valle R, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med*. 2006 dec;119(12):1073-9.
- 8 Bara L, Planes A, Samama MM. Occurrence of thrombosis and haemorrhage, relationship with anti-Xa, anti-IIa activities, and D-dimer plasma levels in patients receiving a low molecular weight heparin, enoxaparin or tinzaparin, to prevent deep vein thrombosis after hip surgery. *Br J Haematol*. 1999 feb;104(2):230-40.
- 9 Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991 nov 1;78(9):2337-43.
- 10 Bara L, Leizorovicz A, Picolet H, Samama M. Correlation between anti-Xa and occurrence of thrombosis and haemorrhage in post-surgical patients treated with either Logiparin (LMWH) or unfractionated heparin. Post-surgery Logiparin Study Group. *Thromb Res*. 1992 mrt 1;65(4-5):641-50.