

# Morbide obesitas: enoxaparine

7000

IQR = interkwartielafstand, ICU = intensive care unit, BI = betrouwbaarheidsinterval; BMI = body mass index; DVT = diep veneuze trombose; ICU = intensive care unit; OR = odds ratio; PE = pulmonaire embolie; r = correlatiecoëfficiënt

| Onderbouwend                                                                                                                                            | Bewijs | BMI / kg<br>en chirurgie                                                                  | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tahaine L et al. Anti-factor Xa levels in obese patients receiving enoxaparin for treatment and prophylaxis indications. Clin Pharmacol. 2018;10:63-70. | 4      | BMI<br>Gemiddeld<br>37,00±8,48<br>kg/m <sup>2</sup><br><br>101,9±23,3<br>kg<br><br>(n=52) | <p>Prospectieve studie naar anti-Xa activiteit (steady-state) bij gebruik van enoxaparine bij obese en morbide obese patiënten.</p> <p>De profylactische dosering enoxaparine bedroeg 0,3-0,85 mg/kg/dag (n=26). De therapeutische dosering enoxaparine bedroeg 0,31-2,25 mg/kg/dag (n=26). De meeste patiënten (88,5% (23/26)) die enoxaparine voor profylactische indicaties gebruikten, kregen een vaste dosis van 40mg/dag toegediend.</p> <p>De meeste patiënten (76,9% (20/26)) die enoxaparine voor therapeutische indicaties gebruikten, kregen 2 maal daags &lt;1mg/kg toegediend.</p> <p>4-6 uur na de 3<sup>e</sup> of 4<sup>e</sup> dosis enoxaparine werd eenmalig de anti-Xa spiegel bepaald. De anti-Xa spiegel voor de "therapeutische groep" was 0,48±0,33IU/mL en voor de "proylactische groep" 0,22±0,26IU/mL.*</p> <p>Bij 63,5% (33/52) van de patiënten werden niet-therapeutische anti-Xa spiegels gemeten. Hiervan werden bij 2 patiënten supratherapeutische spiegels gemeten.</p> <p>Er was 1 geval van terugkerende trombose (man van 116kg (BMI=45,3kg/m<sup>2</sup>), 2x per dag 100mg enoxaparine en niet-therapeutische anti-Xa spiegels).</p> | <p>Profylaxe en therapeutisch</p> <p>Onafhankelijk van het doseerregime toegepast bij (morbide) obese patiënten werd bij de meerderheid een niet-therapeutische spiegel gemeten. Er werd dan ook geen significante correlatie gezien tussen de verschillende doseerregimes en therapeutische anti-Xa spiegel.</p> |

|                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                                                                                                 | <p>* Streefwaardes anti-Xa activiteit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- profylaxe: 0,2-0,5 IU/mL;</li> <li>- therapie:</li> <li>- 2x per dag: 0,6-1,0 IU/mL</li> <li>- 1x per dag: &gt;1,0 IU/mL.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Miranda S et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. Thromb Res. 2017;155:1-5.</p> | 4 | <p>BMI<br/>37,8±6,4 kg/m<sup>2</sup></p> <p>102,4±17,6 kg</p> <p>(n=91)</p>                                                                                     | <p>Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar anti-Xa spiegels bij gebruik van 40 mg enoxaparine per dag (groep 1) en 60 mg enoxaparine per dag (groep 2).</p> <p>4 uur na de 3<sup>e</sup> toediening werd de anti-Xa activiteit gemeten. Deze was gemiddeld:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,25±0,09IU/mL in groep 1</li> <li>• 0,35±0,13IU/mL in groep 2</li> </ul> <p>Bij 31% (n=11) van de patiënten in groep 1 en 69% (n=24) in groep 2 is normale anti-Xa activiteit gemeten (p=0,007)*. Er werden significant meer subtherapeutische anti-Xa spiegels gemeten in groep 1 (p&lt;0,001).</p> <p>Er trad geen VTE of trombocytopenie op tijdens de studie. 1 patiënt uit groep 1 overleed door een bloeding als gevolg van een maagzweer.</p> <p>* Streefwaarde anti-Xa activiteit: 0,32-0,54 IU/mL.</p> | <p>Profylaxe</p> <p>Gebruik van 60 mg enoxaparine biedt betere tromboprophylaxe bij obese patiënten zonder dat er meer bloedingen optreden dan bij de standaarddosering.</p>                                                                                                                                                                              |
| <p>Gelikas S et al. Anti-factor Xa levels in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: 2 different dosing regimens of enoxaparin. Surg Obes Relat Dis. 2017;13:1753-1759.</p>      | 4 | <p>BMI</p> <p>Groep 1: 42,28 ± 0,84 kg/m<sup>2</sup> (120,16 ± 3,47 kg)</p> <p>Groep 2: 44,15 ± 1,25 kg/m<sup>2</sup> (125,26 ± 3,95 kg)</p> <p>(LSG, n=54)</p> | <p>Studie naar anti-Xa spiegels bij gebruik van enoxaparine (1x per dag 40mg (groep 1, n=31) of 1x per dag 60mg (groep 2, n=23)) bij morbide obese patiënten na bariatrische chirurgie.</p> <p>3-4 uur na de 3<sup>e</sup> dosis enoxaparine werd de dalspiegel anti-Xa bepaald.</p> <p>De gemiddelde anti-Xa spiegel tussen de 2 groepen verschilde significant (0,247 U/mL (0,15-0,39) in groep 1 en 0,346 U/mL (0,24-0,8) in groep 2, p=0,001). Bij 19,4% (n=6) van de patiënten uit groep 1 werden subprofylactische spiegels gemeten (&lt;0,2 U/mL). Bij 8,7% (n=2) patiënten uit groep 2 werden</p>                                                                                                                                                                                                                     | <p>Profylactisch</p> <p><b>Conclusie auteurs</b></p> <p>Zowel enoxaparine 1x per dag 40 mg als 1x per dag 60 mg zijn geschikte doseringen bij VTE profylaxe.</p> <p>GIC: in groep 2 zaten twee patiënten met extreem hoge anti-Xa waarden (0,77 U/mL en 0,8 U/mL). Het verschil bleef echter ook significant als deze waarden niet meegenomen werden.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                                                                                                                                                                        | <p>supraprofylactische spiegels gemeten (&gt;0,5 U/mL). Er was geen verschil tussen het aantal patiënten waarbij profylactische spiegels in het streefgebied werd gemeten (80,6% in groep 1 en 91,3% in groep 2).*</p> <p>Er was geen sprake van een correlatie tussen gewicht en enoxaparine dosis.</p> <p>*Streefwaarde: 0,2-0,5 U/mL</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                             |
| Steib A et al. Once versus twice daily injection of enoxaparin for thromboprophylaxis in bariatric surgery: effects on antifactor Xa activity and procoagulant microparticles. A randomized controlled study. Surg Obes Relat Dis. 2016;12:613-621 | 4 | <p>BMI (SD)<br/>Groep A: 49±1kg/m<sup>2</sup> (n=44)</p> <p>Groep B: 48±1kg/m<sup>2</sup> (n=44)</p> <p>Groep C: 47±1kg/m<sup>2</sup> (n=47)</p> <p>(n=135, LRYGB)</p> | <p>Studie naar de optimale dosering enoxaparine en het effect op de anti-Xa spiegel bij steady state* bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan.</p> <p><u>Dosering</u><br/>Gedurende minimaal 10 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groep A: 1x per dag 4000IU (40 mg)</li> <li>• Groep B: 1x per dag 6000IU (60 mg)</li> <li>• Groep C: 2x per dag 4000IU (40 mg)</li> </ul> <p><u>Anti-Xa spiegels</u><br/>4 uur voor en 4 uur na elke dosis enoxaparine op dag 0 t/m dag 2 werden anti-Xa spiegels bepaald.<br/>4 uur na de 2<sup>e</sup> (bij groep A en B) en na de 3<sup>e</sup> (bij groep C) dosis werd steady state bereikt. Dit is 52 uur na de eerste dosis.<br/>Het aantal patiënten waarbij de streefwaarde is bereikt is significant groter (p=0,001) in groep B (56,4%) dan in groep A (12,8%) en groep C (26,2%).</p> <p>Er trad geen DVT op tot 30 dagen na de operatie. En er traden 9 bloedingen op (1, 2 en 6 in groep A, B en C, respectievelijk) zonder significante verschillen tussen de groepen (p=0,19).</p> <p>*Streefwaarde: 0,3-0,5 IU/mL</p> | <p>Profylactisch</p> <p><b>Conclusie auteurs</b><br/>De meeste patiënten in deze studie bereiken de streefwaarde bij een dosering van 6000IU/dag (60 mg) enoxaparine. Het bloedingsrisico nam niet toe.</p> |
| Javanainen MH et al. Retrospective analysis of 3 different antithrombotic prophylaxis regimens in bariatric surgery. Surg                                                                                                                          | 2 | <p>BMI (SD)<br/>Groep 1: 49 (6,7) kg/m<sup>2</sup> (n=100; GB n=61; SG n=39)</p>                                                                                       | <p>Retrospectieve analyse bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan.</p> <p><u>Dosering</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><b>Conclusie auteurs</b><br/>Enoxaparine 40mg 1 x per dag was de meest veilige dosering wat betreft bloedingen.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p>                                                    |

|                                                                                                                                                                              |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obes Relat Dis.<br>2016;12:675-680.                                                                                                                                          |   | <p>Groep 2:<br/>48,9 (6,8)<br/>kg/m<sup>2</sup><br/>(n=100; GB<br/>n=74;SG<br/>n=24;ver-<br/>wijderen<br/>maagbandn<br/>=1, van SG<br/>naar GB<br/>n=1)</p> <p>Groep 3:<br/>48,4 (7,1)<br/>kg/m<sup>2</sup><br/>(n=200; GB<br/>n=107;SG<br/>n=91; ver-<br/>wijderen<br/>maagband<br/>n=2)</p> <p>(n=400)</p> | <p>Gedurende 10 dagen na de operatie bij patiënten met een normaal risico op trombotische complicaties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groep 1 (hoge dosis, n=100): 2x per dag 40 mg. Start 1 dag voor operatie.</li> <li>Groep 2 (middel dosis, n=100): de volgende 100 patiënten kregen 2x per dag 40 mg. Start 1 dag voor operatie. Geen dosis op de ochtend van de operatie.</li> <li>Groep 3 (lage dosis, n=200): 1x per dag 40mg. Start 1 dag voor de operatie. Geen dosis op de ochtend van de operatie.</li> </ul> <p><u>Resultaten</u><br/>Er trad geen VTE op. Het verschil in bloeding complicaties tussen groep 1 en groep 3 was -10,5% (95%BHI -18,1 tot -3,0%). Het verschil tussen groep 1 en groep 2 was -9% (95%BHI -17,4 tot -6%). Het bloedingsrisico verschilde significant tussen de groepen (p=0,007), met name tussen groep 1 en groep 3 (p=0,0012). Type operatie, leeftijd, BMI voor de operatie en atriumfibrilleren waren niet gerelateerd aan de complicaties. Alleen hypertensie zorgde voor een toename van bloedingen (p=0,01, 95%BHI 1,55 tot 29,7%).</p> | <p>Beperkingen van de studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>retrospectieve analyse van prospectieve data</li> <li>kleine studiegroep</li> <li>gebrek aan routinematige controle op VTE</li> </ul> <p>mogelijk leercurve-effect</p>                                                                                                                                                                         |
| Thompson-Moore NR et al. Evaluation and Pharmacokinetics of Treatment Dose Enoxaparin in Hospitalized Patients With Morbid Obesity. Clin Appl Thromb Hemost. 2015;21:513-20. | 4 | <p>BMI, mediaan 45,6 kg/m<sup>2</sup> (41,6-55,4)</p> <p>mediaan 138,1 kg (120,20-166,7)</p> <p>(n=41)</p>                                                                                                                                                                                                   | <p>Prospectief, observationeel cohortonderzoek naar anti-Xa activiteit bij morbide obese patiënten die elke 12 uur enoxaparine (≥0,95mg/kg of &lt;0,95mg/kg) toegediend kregen.</p> <p>Per patiënt werden 2 keer 3 anti-Xa spiegels gemeten: een dalspiegel vlak voor de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> enoxaparine dosis, een piekspiegel 4 uur hierna en nog een dalspiegel net voor de volgende dosis. Deze serie werd herhaald vlak voor de 4<sup>e</sup> of 5<sup>e</sup> dosis. 59% van de patiënten had de volledige serie bloedspiegels laten afnemen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Therapeutisch</p> <p>De kans op suprathérapeutische anti-Xa spiegels is groter bij patiënten met morbide obesitas die de aanbevolen dosering enoxaparine van 1mg/kg toegediend krijgen zonder doseringslimiet. Daarmee neemt ook het risico op bloedingen toe. Het is verstandig om bij deze patiëntengroep een lagere startdosering toe te passen en de dosering aan te passen op geleide van anti-Xa spiegels.</p> |

|                                                                                                                                                                  |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                  |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>De mediane dosis enoxaparine resulterend in therapeutische en supratherapeutische anti-Xa spiegels was respectievelijk 0,83mg/kg en 0,98mg/kg (-0,11; 95% BHI -0,20 tot -0,01, p=0,02).</p> <p>De mediane dosis enoxaparine resulterend in subtherapeutische spiegels was 0,72mg/kg.</p> <p>De kans op supratherapeutische anti-Xa spiegels was kleiner bij patiënten die doses &lt;0,95mg/kg enoxaparine toegediend kregen vs. ≥0,95mg/kg (OR 0,21; 95% BHI 0,05-0,84, p=0,02). En de mate van subtherapeutische spiegels was in beide groepen gelijk. Ook de mate van bloedingen was bij doses &lt;0,95mg/kg en ≥0,95mg/kg enoxaparine vergelijkbaar (17,9% respectievelijk 22,2%, p=0,71).</p>                                                                  |                                                                                                                                                                                          |
| <p>Celik F et al.<br/>Fixed-dose enoxaparin after bariatric surgery: the influence of body weight on peak anti-Xa levels.<br/>Obes Surg.<br/>2015;25:628-34.</p> | 4 | <p>BMI</p> <p>Groep 1:<br/>36,8±4,3 kg/m<sup>2</sup><br/>100,2±7,6kg (n=17)</p> <p>Groep 2:<br/>40,8±3,6 kg/m<sup>2</sup><br/>123,6±7,7kg (n=18)</p> <p>Groep 3:<br/>49,3±6,8 kg/m<sup>2</sup><br/>160,9±7,4kg (n=16)</p> <p>Totaal:<br/>42,1±7,1 kg/m<sup>2</sup><br/>127,5±25,9kg (n=51, n=47 LRYGB, n=4 gastric bypass na maagband te hebben gehad)</p> | <p>Prospectieve studie naar anti-Xa spiegels bij gebruik van enoxaparine (40mg elke 12 uur gedurende 14 dagen) na bariatrische chirurgie en naar de correlatie tussen anti-Xa spiegels en lichaamsgewicht.</p> <p>Piekspiegels werden 3-5 uur na toediening van enoxaparine bepaald, 8-16 dagen na de operatie.</p> <p>De gemiddelde anti-Xa spiegel:<br/>- in groep 1 (&lt;110kg): 0,47±0,13 IU/mL<br/>- in groep 2 (110-150kg): 0,39±0,08 IU/mL<br/>- in groep 3 (&gt;150kg): 0,23±0,07 IU/mL<br/>- over alle 3 de groepen: 0,37±0,14 IU/mL</p> <p>94,4% (n=17) van de patiënten uit groep 2 zaten binnen de streefwaarde*, ten opzichten van 64,7% (n=11) uit groep 1 en 62,5% (n=10) uit groep 3.<br/>Supraprofylactische spiegels (&gt;0,5 IU/mL) kwamen het</p> | <p>Profylactisch</p> <p>Lichaamsgewicht is een onafhankelijke voorspeller van anti-Xa spiegels (β -0,720 (95% BHI -0,717;-0,993), p&lt;0,001) in tegenstelling tot lean body weight.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                        |   |                                                                      | <p>meest voor in groep 1 (35,3% (n=6)). Subtherapeutische spiegels (&lt;0,2 IU/mL) kwamen niet voor in groep 1 en 2, maar wel bij 37,5% (n=6) van de patiënten uit groep 3.</p> <p>*Streefwaarde: 0,2-0,5 IU/mL</p> <p>VTE en ernstige bloedingen zijn niet gemeld tijdens de studie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Steele KE et al. The EFFORT trial: Preoperative enoxaparin versus postoperative fondaparinux for thromboprophylaxis in bariatric surgical patients: a randomized double-blind pilot trial. Surg Obes Relat Dis. 2015;11:672-83.</p> | 3 | <p>BMI 35-59 kg/m<sup>2</sup></p> <p>(n = 75 VSG, n = 123 LRYGB)</p> | <p>Gerandomiseerde dubbelblinde studie naar het effect van enoxaparine versus fondaparinux op anti-Xa-spiegels bij 198 obesen die bariatrische chirurgie ondergaan.</p> <p><u>Enoxaparine</u><br/>98 patiënten kregen enoxaparine toegediend: 40mg sc vlak voor de ingreep en vervolgens 2x per dag gedurende ziekenhuisopname (normale dosering bij verhoogd trombose risico is 40mg voor de ingreep en vervolgens 1x per dag).</p> <p><u>Fondaparinux</u><br/>100 patiënten kregen fondaparinux toegediend: 5 mg sc 6 uur na de operatie en vervolgens 5 mg per dag gedurende ziekenhuisopname.</p> <p><u>Anti-Xa spiegel</u><br/>Bij 137 patiënten werden bruikbare anti-Xa-spiegels verkregen 3 uur na toediening op postoperatieve dag 1. Bij 47,4% van deze patiënten zat de anti-Xa-spiegel onder de streefwaarde (enoxaparine: 0,2-0,6 IE/ml; fondaparinux: 0,39-0,50 mg/mL). Meer patiënten behandeld met fondaparinux dan met enoxaparine behaalde de anti-Xa streefwaarde (74,2% vs. 32,4%, p&lt;0.001).</p> <p><u>DVT</u><br/>Van de 175 patiënten die binnen 2 weken na de ingreep MRV ondergingen,</p> | <p>Profylactisch</p> <p><b>Conclusie auteurs</b><br/>Het is aannemelijker dat bij patiënten die een bariatrische operatie ondergaan de anti-Xa streefwaarde bereiken door behandeling met fondaparinux 5 mg 1x per dag dan met enoxaparine 40 mg 2x per dag. Beide behandelingen zijn even effectief in het verminderen van het risico op DVT.</p> |

|                                                                                                                                                                       |   |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                       |   |                                                                                                | werd bij 4 patiënten asymptomatische DVT geconstateerd (2,4% van de patiënten behandeld met enoxaparine vs. 2,2% van de patiënten behandeld met fondaparinux, p=1,00).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mushtaq A et al. Use of Enoxaparin in Obese Adolescents During Bariatric Surgery--a Pilot Study. <i>Obes Surg.</i> 2015;25:1869-74.                                   | 2 | BMI<br>52,6±<br>5,8kg/m <sup>2</sup><br>(117,8-<br>174kg)<br><br>(n=4, LSG)                    | <p>Studie bij obese patiënten van 16-18 jaar naar anti-Xa activiteit profylactisch gebruik van enoxaparine bij bariatrische chirurgie.</p> <p><u>Dosering</u><br/>40mg of 60mg sc 1x per 12 uur bij respectievelijk een BMI≤50kg/m<sup>2</sup> en BMI&gt;50kg/m<sup>2</sup>, gedurende 48 uur of tot ontslag.</p> <p><u>Anti-Xa spiegels</u><br/>Anti-Xa piekspiegels: 0,20-0,23IU/mL ten opzichte van 0,38-0,53IU/mL bij de controlegroep.*</p> <p>Er trad geen VTE op in de studiepopulatie.</p> <p>*Streefwaarde: 0,10-0,30 IU/mL</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Profylactisch</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>Als controle zijn data uit 2 verschillende studies bij jongvolwassen gezonde vrijwilligers met een gezond BMI gebruikt die aan vergelijkbare doseringen enoxaparine werden blootgesteld. Dit is een beperking van de studie.</p> <p><b>Conclusie auteurs</b><br/>De anti-Xa spiegels zijn lager bij de patiënten dan bij de controlegroep.</p> |
| Stephenson ML et al. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. <i>J Perinatol.</i> 2016;36:95-9. | 4 | BMI<br>Klasse II: 35-39,9 kg/m <sup>2</sup><br>Klasse III: >40 kg/m <sup>2</sup><br><br>(n=84) | <p>Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar anti-Xa activiteit bij obese vrouwen na een keizersnede na profylactisch gebruik van enoxaparine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groep 1: 1x per dag 40mg s.c. (n=42)</li> <li>- Groep 2: 2x per dag 0,5mg/kg s.c. (n=42).</li> </ul> <p>Enoxaparine werd 8-12 uur na de keizersnede gestart. De piekspiegel werd bepaald 3,5-4 uur na de 3<sup>e</sup> dosis.</p> <p>Bij 14,3% (n=6) van de vrouwen uit groep 1 werden anti-Xa spiegels bepaald binnen de streefwaarde*, vergeleken met 88,1% (n=37) uit groep 2 (OR 44,4; 95% BHI (12,4-158,5), p&lt;0,00001).</p> <p>De gemiddelde anti-Xa spiegel in groep 1 was 0,09±0,05 vergeleken met 0,23±0,07 in groep 2 (OR 0,14; 95% BHI (0,11-0,16), p&lt;0,00001).</p> <p>Geen van de vrouwen bereikte</p> | <p>Profylaxe</p> <p>Studie was niet gepowered om de correlatie tussen profylactische anti-Xa spiegels en VTE profylaxe te bepalen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                |   |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                |   |                                                               | <p>(supra)therapeutische waarden (0,6-1,0 IU/mL).</p> <p>Na subanalyse van de vrouwen met BMI &gt;40 kg/m<sup>2</sup> werd hetzelfde effect gevonden: bij 25 van de 29 uit groep 2 werden anti-Xa spiegels bepaald binnen de streefwaarde*, vergeleken met 4 van de 30 vrouwen uit groep 1 (OR 56,3; 95% BHI (11,44-276,6), p&lt;0,00001).</p> <p>1 vrouw uit groep 2 ontwikkelde een hematoom bij de wond (1,2%). Er was geen sprake van VTE.</p> <p>*Streefwaarde anti-Xa activiteit: 0,2-0,6 IU/mL.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Rostas JW et al. Standard Dosing of Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis Is Not Sufficient for Most Patients Within a Trauma Intensive Care Unit. Am Surg. 2015;81:889-92.</p> | 4 | <p>BMI gemiddeld 32,3kg/m<sup>2</sup> (13,2-63,1). (n=34)</p> | <p>Prospectieve studie naar anti-Xa spiegels bij patiënten op de ICU die enoxaparine (30mg 2x per dag sc) toegediend kregen. 50% (n=14) van de patiënten had een BMI&gt;30kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Dalspiegels werden bepaald 30 minuten voor de 4<sup>e</sup> dosis. Anti-Xa spiegels&lt;0,1IU/mL werden beschouwd als subtherapeutisch.</p> <p>Bij een subtherapeutische dalspiegel werd de dosis steeds met 10mg verhoogd tot een therapeutische dalspiegel (anti-Xa spiegel ≥0,1IU/mL) werd bereikt.</p> <p>Bij de 1<sup>e</sup> meting was er geen verschil in het aantal patiënten met niet-therapeutische anti-Xa spiegel tussen obese en niet-obese patiënten. Wel werd een significante correlatie gezien van BMI en de dikte van de buikwand met de uiteindelijke dosis nodig om therapeutische spiegels te verkrijgen (r=0,529; p=0,004 respectievelijk r=0,495; p=0,007). Bij 2 patiënten met een buikwand &gt;5cm werden vanaf de start van de behandeling therapeutische dalspiegels gemeten.</p> | <p>Profylaxe</p> <p>30 mg enoxaparine 2x per dag is niet toereikend voor het merendeel van de volwassen traumapatiënten op de ICU. Wanneer enoxaparine in eerste instantie subtherapeutisch blijkt hebben obese patiënten mogelijk een hogere dosis nodig om anticoagulatie te bereiken.</p> |

| Overig                                                                                                                                               | BMI / kg | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rocca B et al.<br>Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC working group on thrombosis. Eur Heart J 2018;39:1672-86 |          | <p>Obese patiënten krijgen waarschijnlijk een te lage dosering bij de standaard 1x daagse LMWH profylaxe. Hogere standaarddoseringen of een dosering per kg kan effectief zijn bij hoog-risico patiënten en matig tot zeer obese patiënten.</p> <p>Er is onvoldoende onderbouwing dat bij therapeutische toepassing van LMWH's afkapwaardes nodig zijn.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Profylaxe:<br/>30-35 kg/m<sup>2</sup>: geen aanpassing<br/>35-40 kg/m<sup>2</sup>: verhoog de dosering of frequentie bij patiënten met een hoog risico op VTE en/of bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan.<br/>≥40 kg/m<sup>2</sup>: verhoog de dosering met ongeveer 30% (bv. enoxaparine 60 mg 2x per dag, dalteparine 7500 IE).</p> <p>Therapeutisch:<br/>30-35 kg/m<sup>2</sup>: geen aanpassing of afkapwaarde voor dalteparine (18000 IE/dag).<br/>≥ 35 kg/m<sup>2</sup>: onbekend of de dosis afgekapd moet worden, anti-Xa meting kan nuttig zijn</p> |
| SPC Clexana, 8-04-2018 e.a.*                                                                                                                         |          | <p><i>Obese patiënten</i><br/>Obese patiënten hebben een hoger risico op trombo-embolische aandoeningen. De veiligheid en werkzaamheid van profylactische doseringen bij obese patiënten (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>) is niet volledig vastgesteld en er is geen consensus voor dosisaanpassing. Zorgvuldige observatie van deze patiënten op het voorkomen van symptomen van trombo-embolie wordt daarom aangeraden.</p> <p>Enoxaparine natrium kan SC worden toegediend, hetzij als injectie van 150IE/kg (1,5mg/kg) eenmaal daags, of als injectie van 100IE/kg (1mg/kg) tweemaal daags.<br/>Het doseringsschema van 100IE/kg (1mg/kg) tweemaal daags zou moeten worden gebruikt bij alle andere patiënten, zoals patiënten met obesitas, met symptomatische PE, kanker, met herhaalde VTE of proximale (vena iliaca) trombose.</p> <p><i>Gewicht</i><br/>Na herhaalde SC dosering van 150 IE/kg (1,5 mg/kg) eenmaal daags, is de gemiddelde AUC van anti-Xa-activiteit verwaarloosbaar hoger bij steady-state voor gezonde vrijwilligers met overgewicht (BMI 30-48 kg/m<sup>2</sup>) wanneer vergeleken met controlepersonen zonder overgewicht, terwijl de maximale plasmawaarde voor anti-Xa-activiteit niet steeg. In obese proefpersonen is er een lagere klaring, aangepast aan gewicht, bij SC dosering. Wanneer een niet aan</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | gewicht aangepaste dosering werd toegediend, werd waargenomen dat na een eenmalige SC dosis van 4.000 IE (40mg) de anti-Xa-blootstelling 52% hoger is bij vrouwen met een laag gewicht (<45kg) en 27% hoger bij mannen met een laag gewicht (<57kg) indien vergeleken met controlepersonen met een normaal gewicht. |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

\*SPC Inhixa (rev. 8) 05-11-2018

|             |   |
|-------------|---|
| Risicogroep | - |
|-------------|---|

**Opmerkingen:**

-

|                      | <b>Wijziging kinetiek</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b>    |
|----------------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| Beslissing werkgroep | Onbekend                  | Ja           | 14 januari 2019 |