

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: nadroparine

6918

C_{max} = de maximale of piekconcentratie, C_{min} = de minimale of dalconcentratie, GB = gastric bypass, PK = farmacokinetiek, pop-PK = populatiefarmacokinetiek, RYGB = Roux-en-Y gastric bypass, TBW = total body weight, LWB = lean body weight, VTE = veneuze trombo-embolie, LMWH = Low Molecular Weight Heparin.

CONCLUSIE

Er zijn beperkte gegevens bekend over de toepassing van nadroparine bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Er zijn geen studies bekend waarin verschillende doseringen bij patiënten met BMI >40 zijn onderzocht. Op basis van anti-Xa spiegels die zijn gemeten in controle patiënten lijkt bij profylaxe een hogere dosering nodig te zijn. De fabrikant adviseert bij een lichaamsgewicht ≥ 100 kg een hogere dosering van 5700 IE per dag te overwegen maar laat ook ruimte voor andere doseringen.

Bij therapeutische toepassing is doseren op totaal lichaamsgewicht geïndiceerd. Daarbij kan een afkapwaarde van de dosering overwogen worden voor patiënten met extreme obesitas (BMI > 50 kg/m²). De werkgroep adviseert therapeutische dosering van nadroparine met een afkapwaarde bij 160-190 kg lichaamsgewicht, zoals overgenomen van het dalteparine advies. Hierbij wordt verondersteld dat de veranderingen in kinetiek ten gevolge van obesitas tussen dalteparine en nadroparine vergelijkbaar zijn.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Er zijn twee studies die doseerregimes voor nadroparine als tromboseprofylaxe onderzochten in patiënten met obesitas (Diepstraten et al 2015; Schijns et al 2018). Deze studies richten zich op het bereiken van anti-Xa AUC, piek- en dalspiegels, en vergeleken de anti-Xa resultaten met non obese controle patiënten. Dit is een aanpak die de werkgroep ondersteunt omdat uit onderzoek blijkt dat gerapporteerde referentiewaarden van 0,2-0,5 IE/ml voor anti-Xa piekspiegels ook veelal niet bereikt worden in non-obese controles patiënten met een adequate nierfunctie (Mast et al 2023) en onvoldoende onderbouwd zijn, anti-Xa spiegels in het algemeen enorm variëren tussen ziekenhuizen (van Uden et al 2024), en dat anti-Xa spiegel controle daarom afgeraden dient te worden [1,2].

[1] van den Broek MPH, Verschueren MV, Knibbe CAJ. Critical appraisal of evidence for anti-Xa monitoring and dosing of low-molecular-weight heparin in renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 Oct;15(10):1155-1163.

[2] van Uden RCAE, Jaspers TCC, Meijer K, van Stralen KJ, Maat B, Khorsand N, van Onzenoort HAW, Swart EL, Huls HJ, Mathôt RAA, Lukens MV, van den Bemt PMLA, Becker ML. Smaller nadroparin dose reductions required for patients with renal impairment: A multicenter cohort study. Thromb Res. 2024 Apr;236:4-13.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen						
Mast L et al. The effect of renal impairment and obesity on anti-Xa peak and trough levels in patients receiving therapeutic doses of nadroparin: a comparison with control patients. Eur J Clin Pharmacol 2023;79:1537-1547. Prospectieve observationele studie en PK modelling studie nieuw	3	Niet-obese groep: BMI: mediaan 23 (18-30) kg/m² gewicht: mediaan 71 (52-110) kg Obese groep: BMI: mediaan 34 (30-35) kg/m² gewicht: mediaan 101 (87-103) kg	In een prospectieve observationele studie werden 12 niet obese patiënten (BMI < 30 kg/m²) en 5 obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m²) behandeld met nadroparine 86 IE/kg 2x daags. Doseringen werden afgerond op de dichtstbijzijnde beschikbare sterkte. Alle patiënten hadden een normale creatinineklaring. 29 anti-Xa-metingen waren beschikbaar voor de controles (waarvan 7 C_{max} in 5 patiënten en 8 C_{min} in 6 patiënten) en 14 voor de obese patiënten (waarvan 3 C_{max} in 2 patiënten en 4 C_{min} in 3 patiënten). <table><tr><td></td><td>Niet-obees</td><td>Obees</td></tr><tr><td>niet aangepaste dosis in</td><td>100 (100-125)</td><td>100 (75-100)</td></tr></table>		Niet-obees	Obees	niet aangepaste dosis in	100 (100-125)	100 (75-100)	Therapeutisch (prospectieve observationele studie) en met name profylactisch (voor modelling gebruikte data) GIC: Geen van de 5 obese patiënten in de nieuwe studie had BMI ≥ 40 kg/m². in de tabel van Mast et al. zijn de resultaten van obesen niet helemaal ingevuld, bijv patiënten met C_{min} (zijn er drie volgens de publicatie)
	Niet-obees	Obees								
niet aangepaste dosis in	100 (100-125)	100 (75-100)								

			percen- tage van 86 IE/kg		
			aantal patiën- ten met aange- paste dosis	0/12	1/5
			anti-Xa $C_{\max}$ (IE/ml)	0.43 (0.34- 0.82)	0.60 (0.26- 0.95)
			patiën- ten met $C_{\max}$ 0,6-1,0 IE/ml	20%	
			anti-Xa $C_{\min}$ (IE/ml)	0.29 (0.12- 0.52)	0.53 (0.07- 1.04)
			patiën- ten met $C_{\min}$ < 0,5 IE/ml	83%	
			patiën- ten met $C_{\min}$ < 0,6 IE/ml	100%	
			Mediane waarden (bereik) Alle 43 anti-Xa-metingen wer- den samen met 25 metingen in niet-obese patiënten met verminderde nierfunctie en de metingen van de 28 patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² (tot 79 kg/m²) en 7 niet- obese patiënten uit Diepstra- ten J et al. 2015 gebruikt voor een pop-PK-analyse. De pop-PK-analyse toonde dat: - de gegevens het best konden worden beschreven met een tweecompartimentenmodel - dat TBW en eGFR (in ml/min) de belangrijkste factoren met invloed op de klaring zijn, waarbij de klaring recht evenredig toeneemt met de TBW - dat het volume van het centrale compartiment recht evenredig toeneemt met de LBW - dat obese patiënten (met een BMI van 32 kg/m²) bij dose- ring op TBW soortgelijke anti-Xa $C_{\max}$ en $C_{\min}$ hadden als controlepatiënten (niet-		

			obese patiënten met normale nierfunctie) Daarnaast gevonden: - anti-Xa C_{max} was $< 0,6$ IE/ml (subtherapeutisch) in controlepatiënten (niet-obese patiënten met normale nierfunctie). Conclusie: anti-Xa C_{max} $0,6-1,0$ IE/ml is geen goed streefbereik en leidt tot overdosering. Conclusie auteurs: - In obese patiënten is dosering op gewicht geschikt, hoewel afkapping van de dosering overwogen moet worden voor patiënten met extreme obesitas. Obese patiënten (BMI 32 kg/m^2) hadden soortgelijke anti-Xa-niveaus bij dosering op gewicht. Deze resultaten zijn bevestigd in obese patiënten met BMI-waarden tot 79 kg/m^2 (Diepstraten J et al. 2015). Omdat het verdelingsvolume voor LMWH recht evenredig toeneemt met de LBW in patiënten met obesitas met $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, zoals waargenomen in het uiteindelijke pop-PK-model, is bij dosering op TBW afkapping van de dosering mogelijk nodig bij extreme lichaamsgewichten. De relevantie van doseren op LBW of TBW in patiënten met extreme obesitas ($\text{BMI} > 50 \text{ kg/m}^2$) moet mogelijk verder worden onderzocht. - Streven naar anti-Xa-C_{max} tussen $0,6$ en $1,0$ IE/ml in speciale patiëntengroepen zou leiden tot een te hoge blootstelling in vergelijking met controles. Gezien de associatie tussen $C_{min} \geq 0,5$ IE/ml en bloedingsrisico en onze bevindingen, zou monitoring van C_{min} een geschikte parameter zijn om accumulatie van nadroparine te signaleren.	
Schijns W et al. The Effect of Obesity on Anti-Xa Concentrations in Bariatric Patients. Obes Surg. 2018;28:1997-2005.	2	BMI gemiddeld $46,8 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ Gemiddeld	Studie om doseringsalgoritme op te stellen bij obesitas met $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$. Behandeling:	Profylaxe GIC: • mannen hebben bij een gelijke lengte en gewicht een hogere LBW.

		148,5 ± 12,6 kg Groep A: RYGB BMI 49,9 ± 4,4 kg/m² (n = 49) Groep B: BMI 48,1 ± 5,1 kg/m² (n = 50)	- Groep A: 5700IE nadroparine per dag gedurende 4 weken. - Groep B: preoperatief 2850IE nadroparine per dag (ter controle lineariteit dosering nadroparine). Groep A: - Anti-Xa activiteit 4 uur na de laatste nadroparine dosis (anti-Xa C_{max}) was gemiddeld 0,18 ± 0,07 IE/mL. Dit correleert met postoperatief TBW (-0,410; p=0,003) en LBW (-0,472; p=0,001). - Bij 16 patiënten viel de anti-Xa C_{max} buiten de therapeutische range van 0,2-0,5 IE/mL. - De anti-Xa C_{max} bij patiënten met LBW < 80kg (gemiddelde LBW 65,2 ± 4,5kg, gemiddelde BMI 46,4 ± 3,5 kg/m²) (n=34, waarvan 31 vrouwen) was 0,21 ± 0,07 IE/mL. Bij 6 van de 34 patiënten (17,6%) was er sprake van een subtherapeutische anti-Xa-spiegel. - De anti-Xa C_{max} bij patiënten met LBW ≥ 80kg (gemiddelde LBW 87,0 ± 4,8, gemiddelde BMI 43,5 ± 3,4 kg/m²) was 0,13 ± 0,05 IE/mL (n=15, mannen) (p=0,001). Bij 10 van de 15 patiënten (66,7%) was er sprake van een subtherapeutische anti-Xa-spiegel. Groep B: - Op dag 3 was de anti-Xa C_{max} 0,05 ± 0,02 IE/mL. Groep A + B: - Zowel LBW als TBW zijn invers gecorreleerd aan anti-Xa activiteit in patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² (respectievelijk -0,438 en -0,553; p<0,05). - Er is een lineair verband tussen nadroparine/LBW vs. anti-Xa activiteit in patiënten	Werkgroep: er is discussie over de therapeutische range van 0,2-0,5 IE/ml. Deze wordt door non-obesen ook vaak niet gehaald.
--	--	---	--	--

			met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² (0,832, p<0,001). Klinische gevolgen: • Er trad geen VTE op. Conclusie auteurs: LBW is invers gecorreleerd aan anti-Xa activiteit in patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². In deze populatie resulteert een postoperatieve dosering van 5700IE nadroparine in subtherapeutische spiegels in een significant deel van de patiënten. Bij 2/3^e van de patiënten met een LBW ≥ 80kg lag de anti-Xa C_{max} onder de referentiewaarden. Mogelijk is een hogere dosering nodig om adequate spiegels te krijgen. De auteurs stellen een formule voor dosisberekening voor, gebaseerd op een gevonden correlatie die wordt beschreven in het artikel en uitgaande van een gemiddelde leeftijd van 45 jaar: Dosering nadroparine = (gewenste anti-Xa activiteit + 0,06)/2,99E-3 x LBW Opmerkingen auteurs: • Bij 6 patiënten (17,6%) uit de groep met een LBW < 80kg lag de anti-Xa C_{max} onder de referentiewaarden. • LBW kan ondanks een gelijk verlies van TBW heel wisselend veranderen na bariatrische chirurgie. • Beperkingen van de studie: te kleine studipopulatie om iets te kunnen zeggen over de klinische relevantie.	
Kalfarentzos F et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. Obes Surg. 2001;11:670-6.	3	RYGB BMI > 36 kg/m ² (n = 60)	Behandeling rondom BC met 5700IE nadroparine (n=30) of 9500IE nadroparine per dag (n=30) subcutaan (eenmalig preoperatief en postoperatief tot ontslag). Klinische gevolgen: • Geen trombose gemeld tot 6 maanden na operatie. • In de groep die 9500IE/dag toegediend kreeg, werden 2 ernstige bloedingen gemeld.	Profylaxe

			Overig: • Geen verschil in coagulantie parameters, inclusief alle anti-Xa metingen. • Een sub-analyse bij patiënten met een BMI >48 of ≤48 kg/m² liet ook geen significante verschillen zien tussen de 2 doseringen. Conclusie auteurs: Nadroparine 5700IE 1x per dag is veilig en even effectief bij profylaxe van VTE als 9500IE 1x per dag in deze hoog risico patiënten.	
Diepstraten J et al. Population pharmacodynamic model for low molecular weight heparin nadroparin in morbidly obese and non-obese patients using anti-Xa levels as endpoint. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:25-34.	4	<u>Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²:</u> BMI gemiddeld 49kg/m² (38-79kg/m²) (n = 28) TBW gemiddeld 148kg (107-252kg) <u>Niet-obesen</u> BMI gemiddeld 28kg/m² (24-31kg/m²) (n = 7) TBW gemiddeld 86kg (72-105kg)	• Studie waarbij een farmacodynamisch model is ontwikkeld voor het doseren van nadroparine. • De patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² en de niet-obese patiënten kregen eenmalig respectievelijk 5700IE en 2850IE nadroparine subcutaan toegediend postoperatief. • Er werden 11 anti-Xa spiegels bepaald vanaf de start tot 24 uur na toediening van nadroparine. • Voor patiënten met een gewicht van 72-252kg was TBW de meest voorspellende factor voor de klaring (Cl=23,0mL/min x (TBW/70)) en LBW was de meest voorspellende factor voor het verdelingsvolume (Vd=7,0L x (LBW/60)). Opmerkingen auteurs: • Gebaseerd op dit model zouden patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² met een LBW >90kg en een LBW ≤90kg respectievelijk 7600IE en 5700IE nadroparine toegediend moeten krijgen. Dit doseerregime moet verder worden onderzocht, omdat het model erop gericht is om anti-Xa-spiegels van 0,2-0,5 IE/ml te bereiken. Deze grenswaarden gelden voor non-obesen. Het is niet bekend of voor obesen met BMI ≥ 40 kg/m² dezelfde	Profylaxe

			grenswaarden gelden. Obesen met BMI ≥ 40 kg/m² hebben een hoger risico op VTE. • Omdat de relatie tussen anti-Xa spiegels en het optreden van bloedingen of VTE niet exact bekend is, wordt geadviseerd om patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² hierop te monitoren.	
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
NHG-Standaard Covid-19 (02-11-2023)		Praktische toepassing Tromboseprofylaxe Bij keuze voor profylaxe bij volwassenen: Nadroparine subcutaan 1dd 2850 IE; verdubbel de dosering bij patiënten met een BMI ≥ 40.	
NIV-richtlijn Antitrombotisch beleid (21-04-2016) – herbeoordeling gepland		Profylactische dosering nadroparine: - Niet hoog risico chirurgie: 2850 IE - Hoog risico chirurgie zoals orthopedische chirurgie of medical profylaxe: 2850 IE. Sommige ziekenhuizen gebruiken 5700 IE voor hoogrisicochirurgie. Nergens als dusdanig geregistreerd. Intermediaire dosering nadroparine: 1dd 50% van de therapeutische dosering Therapeutische dosering nadroparine: < 50 kg: 2dd 3800 IE of 1dd 7600 IE 50-70 kg: 2dd 5700 IE of 1dd 10400 IE 70-90 kg: 2dd 7600 IE of 1dd 15200 IE >90 kg: 2dd 9500 IE of 1dd 19000 IE	Obesitas met BMI ≥ 30 kg/m ² is een VTE-risicofactor. Bariatrische chirurgie wordt gezien als ingreep met een hoog tromboserisico. De richtlijn beveelt aan om nadroparine 2850 IE met verlengde duur (bijvoorbeeld 4 weken) te overwegen.
Rocca B et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC working group on thrombosis. Eur Heart J 2018;39:1672-86		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. Er is onvoldoende onderbouwing dat bij therapeutische toepassing van LMWH's afkapwaardes nodig zijn. Profylaxe: 30-35 kg/m²: geen aanpassing 35-40 kg/m²: verhoog de dosering of frequentie bij patiënten met een hoog risico op VTE en/of bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan. ≥ 40 kg/m²: verhoog de dosering met ongeveer 30% (bv. enoxaparine 60 mg 2x per dag, dalteparine 7500 IE).	

		Therapeutisch: 30-35 kg/m²: geen aanpassing of afkapwaarde voor dalteparine (18000 IE/dag). ≥ 35 kg/m²: onbekend of de dosis afgekapt moet worden, anti-Xa meting kan nuttig zijn	
SmPC Fraxiparine 15-01-2024		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². (Volwassen) patiënten met gewicht > 100 kg: Profylaxe van trombo-embolische aandoeningen: Indien gekozen wordt voor de standaard dosering van 2.850 anti-Xa IE (0,3 ml) bij profylaxe van trombo-embolische aandoeningen dient u waakzaam te zijn bij patiënten met een lichaamsgewicht meer dan 100 kg. Bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht meer dan 100 kg kan worden overwogen om een aan het lichaamsgewicht aangepaste, verhoogde, dosering nadroparine van 5.700 anti-Xa IE (0,6 ml) subcutaan eenmaal per dag toe te dienen. Hoogste gewichtscategorieën genoemd bij behandeling: - Behandeling van diep veneuze trombose en longembolie: - ≥ 90 kg 2x daags 8.550 IE - Behandeling van instabiele angina pectoris en non-Q wave myocardinfarct: - ≥ 100 kg iedere 12 uur 9.500 IE	
SmPC Fraxiparine Forte 27-03-2024.		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m². Hoogste gewichtscategorie genoemd: Behandeling van diep veneuze trombose en longembolie: - ≥ 90 kg 1x daags 17.100 IE	
Interne data analyse Aspen (directe communicatie)		De indicaties 'profylaxe van VTE bij chirurgie, behandeling van VTE en profylaxe bij extracorporale circulatie' worden onderbouwd met data van patiënten tot 100 kg. De indicatie 'acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie' wordt onderbouwd met data van patiënten tot 110 kg.	GIC: - de BMI van de patiënten is niet gegeven, maar het lijkt er sterk op dat de geregistreerde doseringen niet zijn onderzocht bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m².

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	23 september 2024