

Clcr = creatinineklaring, ESRD = end stage renal disease, LMWH = laag-moleculairgewicht heparine, DVT = diepe veneuze trombose, HIT = heparine geïnduceerde trombocytopenie

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			
Ontkrachtend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Mahé I ea. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function. Thromb Haemostat 2007;97:581-6.	3	50 patiënten > 75 jaar (gemiddeld 87.9 jaar) met Clcr 20-50 ml/min krijgen gedurende ten minste 8 dagen 1x per dag of tinzaparine 4500 IU of enoxaparine 4000 IU. Cumulatiefactor op dag 8: tinzaparinegroep 1.05 (niet significant verhoogd), enoxaparinegroep 1.22 (significant verhoogd).	"This study showed a detectable, and statistically significant, accumulation effect in elderly patient with renal failure treated with enoxaparin at prophylactic dose. In contrast, no accumulation of the anti-Xa activity was detected with tinzaparin."
Pautas E ea. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. Drug Safety 2002;25:725-33.	3	bij 200 patiënten gemiddeld 85.2 jaar met Clcr 20-34 ml/min (n=51), Clcr 35-49 ml/min (n=60), Clcr 50-64 ml/min (n=44), Clcr ≥ 65 ml/min (n=45) die tinzaparine s.c. 175 anti-Xa IU/kg per dag gedurende 30 dagen kregen, werd geen correlatie gevonden tussen anti-Xa activiteit en Clcr.	Bij 26 patiënten was gedurende de behandeling aanpassing van de dosering nodig vanwege een anti-Xa activiteit van ≥ 1.4 IU/ml. Deze patiënten waren vertegenwoordigd in alle 4 groepen. "Tinzaparine can be used safely at a curative dose in very elderly patients as long as (i) the accurate bodyweight-adjusted dose is given; (ii) platelet counts and anti-Xa levels are regularly monitored and; (iii) the interaction with other antithrombotic drugs is correctly managed."
Siguret V ea. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep®) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. Thromb Haemost 2000;84:800-4.	3	bij 30 patiënten gemiddeld 87 jaar met Clcr 20-29 ml/min (n=8), Clcr 30-39 ml/min (n=9), Clcr 40-49 ml/min (n=6) en Clcr ≥ 50 ml/min (n=7) die tinzaparine 175 anti-Xa IU/kg s.c. per dag gedurende 10 dagen kregen, werd geen correlatie gevonden tussen anti-Xa en/of anti-IIa activiteit en Clcr. De anti-Xa activiteit was niet significant verschillend tussen de groep met Clcr 20-30 en Clcr ≥ 50 ml/min.	bij geen van de patiënten trad HIT of ernstige bloeding op. "interpretation of our safety data requires caution since the sample size of our study was small." "Tinzaparin may be administered safely at a treatment dose over a ten day period in older patients with age-related renal impairment. Neither dose adjustment, nor special serial biological monitoring seems to be required in such patients with a creatinine clearance above 20 ml/min."

Overig	Opmerkingen
NIV Richtlijn antitrombotisch beleid. Module Behandeling VTE met LMWH bij nierfunctiestoornissen 2021.	Bij gebruik van tinzaparine is geen dosisreductie noodzakelijk. Mogelijk is het hogere molecuulgewicht ook de verklaring voor het feit dat een volledige dosis tinzaparine bij patiënten met indicatie VTE, het risico op ernstige bloedingen niet lijkt te verhogen, zelfs niet bij een eGFR < 30ml/min/1.73m ² . Een recente kleinschalige Nederlandse retrospectieve studie in 18 patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m ² en 22 patiënten met een eGFR 30-60 ml/min/1.73m ² met diverse indicaties voor LMWH gebruik, liet zien dat een dosisreductie tinzaparine (50% bij een eGFR < 30ml/min/1.73m ² en 25% bij een eGFR 30-60ml/min/1.73m ²) leidde tot inadequate anti-Xa activiteit in beide groepen. Echter, hierbij dient opgemerkt te worden dat bij 71% van de patiënten waarbij geen dosisreductie was toegepast, eveneens een subtherapeutische anti-Xa activiteit werd gemeten.
SPC Innohep 6-7-2021.	Clcr < 30 ml/min: niet aanbevolen, omdat de dosering bij deze populatie niet is vastgesteld. De beschikbare gegevens laten geen accumulatie zien bij patiënten met een creatinineklaring tot 20 ml/minuut. Wanneer dat nodig is bij deze patiënten, kan behandeling met Innohep voorzichtig worden gestart met anti-Xa monitoring, indien het voordeel opweegt tegen het risico. Hoewel anti-Xa controle een slechte voorspeller blijft van het bloedingsrisico, is het de meest geschikte meting voor de farmacodynamische effecten van Innohep.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13-6-2022: herziene richtlijn NIV richtlijn Antitrombotisch beleid volgen, tinzaparine wordt dus Actie=Nee.
- Werkgroep 25 juni 2013: de NFN Richtlijn Antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie volgen, hiermee is het advies voor de praktijk eenduidig. Kanttekeningen bij dit besluit:
 - met een 50% dosisreductie bestaat er risico op onderbehandeling, daarom is het beleid in sommige ziekenhuizen om bij eGFR < 30 ml/min ongefractioneerde heparine te adviseren.
 - bepalen anti-Xa-activiteit is voor de praktijk omslachtig. LMWH wordt veelal om 18.00 uur toegediend, de bloedafname moet 4 uur na toediening LMWH plaatsvinden, het lab moet opslag bloedafname regelen.
 - de termijn van 3 dagen is te kort. De termijn is gebaseerd op het opstartschema van cumarines. In de praktijk blijkt echter dat na 3 dagen niet altijd een goede INR is bereikt. De INR moet ten minste 2 dagen op streefwaarde zijn.

Clcr < 10 ml/min:

- Farooq V ea. Case reports. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004;43:531-7. Casus 1: snel achteruitgang van conditie, coma, ernstige hypotensie, bloedingen op injectie- en canuleplaats en uiteindelijk na 18 uur overlijden, bij een vrouw (57) op hemodialyse (Clcr 5 ml/min) na in totaal 3 doses tinzaparine 175 U/kg/dag vanwege (waarschijnlijk) acute longembolie. Post mortem worden intraperitoneaal en retroperitoneaal grote/uitgebreide bloedingen gevonden. Casus 2: hematoom in buik bij een man (80) op hemodialyse (Clcr 11 ml/min) na in totaal 6 doses tinzaparine 175 U/kg/dag vanwege nefrotisch syndroom.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Nee	Nee	-	13 juni 2022