

## Nierfunctie: dalteparine

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

### Conclusie

- Werkgroep 20 maart 2025: advies herzien, geen dosisaanpassing nodig bij Clcr 30-60 ml/min. Er is onvoldoende onderbouwing in de literatuur om de dosering bij deze klaringsrange aan te passen, ook volgens de fabrikant is geen dosisaanpassing nodig. Anti-Xa bepaling verwijderen uit advies (o.b.v. van Uden 2024, zie risicoanalyse nadroparine).
- Werkgroep 21 mei 2024: doseerafkappunt toevoegen om profylactische dosering waarbij geen actie nodig is uit te sluiten. Dit gaat veel signalen schelen. De enkele patiënt die mogelijk gemist wordt door het toevoegen van een doseerafkappunt (door overlap profylactische en therapeutische dosering) wordt als klein risico gezien ten opzichte van de grote hoeveelheid onnodige signalen die wordt weggevangen. Doseerafkappunt bij kinderen (leeftijd < 18 jr) overslaan, om te voorkomen dat bij kinderen onterecht geen signaal opkomt. Ook al zijn de adviezen in principe bedoeld voor volwassenen.
- Werkgroep 13 juni 2022: herziene richtlijn NIV richtlijn Antitrombotisch beleid volgen. Om verwarring te voorkomen ook de afkapgrens van 50 naar 60 ml/min.
- 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 ontstaat er mogelijk 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.

### Overige opmerkingen

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	20 maart 2025

### Literatuur

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Schmid P ea. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. J Thromb Haemost 2009;7:1629-32.	3	toename anti-Xa-spiegel (U/ml) van 0.57 bij patiënten met GFR ≥ 60 ml/min (groep A, n=18), naar 0.66 bij GFR 30-59 ml/min (groep B, n=9) en 1.21 bij GFR < 30 ml/min (groep C, n=5) na gemiddeld 6 dagen dalteparine s.c. 100 U/kg 2dd  Berekende bioaccumulation factor R: groep 1.46, groep B 1.36, groep C 2.26	Bioaccumulation factor R is berekend als quotiënt van anti-Xa-spiegels van de laatste en de eerste dag R is verwacht > 1.0 te zijn, vanwege het 2-daagse doseerschema  "The control of anti-Xa is recommended in patients with severe renal insufficiency with dose adjustment based on anti-Xa measurements."  Vanwege grote inter-individuele variatie kan geen doseringsschema

			worden gegeven en wordt een 1x-daags doseerschema niet voorgesteld.
Stöbe J ea. Evaluation of the pharmacokinetics of dalteparin in patients with renal insufficiency. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:455-65.	3	afname anti-Xa-kларing met 50% (van 0.79 naar 0.347-0.324 ml/min/kg) en verlenging gemiddelde verblijfstijd met 50% (van 2.04 naar 3.03-3.05 h) bij patiënten met Clcr 13.1-56.5 (n=8) en hemodialyse patiënten (n=8) vergeleken met personen met normale nierfunctie (n=8), na 1-malig i.v. bolusinjectie dalteparine 50 IU anti-Xa/kg. Geen verschil in Cmax, tmax en distributievolumen.	"The present results do not allow dose recommendations to be made for dalteparin regimens as thrombosis prophylaxis in patients with renal disease. According to the manufacturer, dose adjustments are required for dalteparin when given subcutaneously once-daily depending on surgical status and risk of hemorrhage."
Egger SS ea. Life-threatening hemorrhage after dalteparin therapy in a patient with impaired renal function. Pharmacotherapy 2005;25:881-5.	1	hematoom aan rechterzijde bij een vrouw (84) met chronisch verminderde nierfunctie (Clcr 26 ml/min) die subcutaan dalteparine 15.000 U/dag kreeg vanwege diepe veneuze trombose. Bloedtransfusies waren nodig. Dalteparine werd gestaakt en ongefractioneerd heparine icm een cumarine werd gestart. Bloedingen traden vervolgens niet meer op.	"As long as systematic studies of the efficacy and safety of dalteparin in patients with severe renal impairment are lacking, dalteparin should be avoided or used only with close monitoring of antifactor Xa activity."

Ontkrachtend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Shprecher AR ea. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. Pharmacotherapy 2005;25:817-22.	3	gemiddelde antifactor Xa-activiteit was statistisch en klinisch equivalent tussen de patiëntengroep met Clcr 16-38 ml/min (n=11) en de controlegroep met normale nierfunctie (Clcr > 80 ml/min, n=11), bij gebruik van dalteparine gemiddeld 100 U/kg subcutaan elke 12 uur. In de groep met verminderde nierfunctie werd een grotere range gezien in peak steady-state antifactor Xa-activiteit dan in de controlegroep: 0.1-1.0 vs 0.3-0.9 U/ml.	Ernstige bijwerkingen deden zich niet voor. "If antifactor Xa activity can be used as a marker for adjusting dosages of dalteparin, these data suggest that such adjustments are not necessary in patients with renal impairment who are not receiving dialysis."
Schmid P ea. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. J Thromb Haemost 2009;7:552-8.	3	na dalteparine 5000 U/dag gedurende 10 dagen bioaccumulation factor R vergelijkbaar bij patiënten met GFR ≥ 60 ml/min (groep A, n=6), GFR 30-59 ml/min (groep B, n=8) en GFR < 30 ml/min (groep C, n=4)  Bioaccumulation factor R: groep A 1.137, groep B 1.087, groep C 1.228	Bioaccumulation factor R is berekend als quotiënt van anti-Xa-spiegels op dag 10 en dag 1  Er is geen significante correlatie tussen anti-Xa-spiegels en de GFR.
Douketis J ea. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety	2	Accumulatie (anti-Xa dalspiegel: > 0.40 IE/ml) van dalteparine trad niet op. Dalspiegels waren < 10 IE/ml (ondetecteerbaar) of 0.10-0.20 IE/ml in 99% van de gevallen. Bij 10 patiënten (7%) trad een ernstige bloeding (7%) op, waarvan 4 een detecteerbare anti-Xa dalspiegel hadden.	Auteurs: dalteparin prophylaxis was unlikely to contribute to major bleeding, since all patients with such bleeding had undetectable (<0.10 IU/mL) or minimal (0.10-0.18 IU/mL) trough anti-Xa levels, and an association between detectable trough

and pharmacodynamics: the DIRECT study. Arch Intern Med 2008;168:1805-12.	Er werd geen associatie gevonden tussen optreden van ernstige bloeding en detecteerbare anti-Xa dalspiegel in de voorgaande 3 dagen. Bij 7 patiënten (5%) trad asymptomatische DVT op, waarvan 6 geassocieerd met femoralis katheter. Prospectieve open-label cohortstudie bij IC-patiënten met Clcr < 30 ml/min die minimaal 1 profylactische dosis dalteparine 5000 IE/dag kregen (n=138).	anticoagulant levels and major bleeding was lacking.  Overwegingen: 62% had acuut nierfalen en de gemiddelde nierfunctie verbeterde tijdens de studieperiode
---	--	--

**Overig**
**Opmerkingen**

NIV Richtlijn antitrombotisch beleid. Module Behandeling VTE met LMWH bij nierfunctiestoornissen 2021.	<p><b>Enoxaparine, nadroparine en dalteparine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bij creatinineklaring 30-60 ml/min             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. overweeg 1e gift normale dosis te geven, vervolgens 75% van de normale dosis</li> <li>2. bij gebruik langer dan 3 dagen: er kan overwogen worden om eenmalig de anti-Xa activiteit meten.</li> </ol> </li> <li>• bij creatinineklaring &lt; 30 ml/min             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. overweeg 1e gift normale dosis te geven, vervolgens 50% van de normale dosis</li> <li>2. bij gebruik langer dan 3 dagen: er kan overwogen worden om eenmalig de anti-Xa activiteit meten.</li> </ol> </li> </ul> <p>Of de aanbevolen monitoring met anti-Xa activiteit leidt tot betere klinische uitkomsten bij patiënten met nierinsufficiëntie, is op basis van de huidige literatuur niet vast te stellen. Echter, ondanks beperkte en soms tegenstrijdige bewijsvoering, is het meten van anti-Xa activiteit op dit moment de enige beschikbare methode om de activiteit van LMWHs te monitoren. Er is op grond van de huidige literatuur onvoldoende onderbouwing voor het hanteren van verschillende anti-Xa streefwaarden bij de verschillende typen LMWH, hoewel dit wel door sommige studies wordt gesuggereerd.</p> <p>Bij gebruik van <b>tinzaparine</b> 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 &lt; 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Een recente kleinschalige Nederlandse retrospectieve studie in 18 patiënten met een eGFR &lt; 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> en 22 patiënten met een eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> met diverse indicaties voor LMWH gebruik, liet zien dat een dosisreductie tinzaparine (50% bij een eGFR &lt; 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> en 25% bij een eGFR 30-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) 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.</p>
SPC Fragmin 10-6-2022	Bij lichte tot matige nierfunctiestoornis (Clcr 30-60 ml/min) is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Bij Clcr < 30 ml/min wordt gebruik van dalteparine niet aanbevolen, wanneer een volledige therapeutische dosis wordt overwogen. Indien het gebruikt wordt, wordt sterk aanbevolen de anti-Xa spiegel nauwkeurig te controleren, waarbij dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn. Bij tromboseprofylaxe hoeft de dosis niet aangepast te worden.

<p>Park D ea. Treatment with dalteparin is associated with a lower risk of bleeding compared to treatment with unfractionated heparin in patients with renal insufficiency. J Gen Intern Med 2015;31:182–7.</p>	<p><b>Table 2. Bleeding with Dalteparin vs. Unfractionated Heparin. Adjusted and Unadjusted Rates for all CRI Patients and for Patients Separated by GFR</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>All Patients (n=3186)</th> <th>GFR &lt;30 mL/min (n=927)</th> <th>GFR 30–60 mL/min (n=2259)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unadjusted HR* (95 % CI)</td> <td>0.31 (0.17 – 0.55)</td> <td>0.35 (0.11 – 1.15)</td> <td>0.32 (0.16 – 0.64)</td> </tr> <tr> <td>Adjusted HR* (95 % CI)</td> <td>0.39 (0.21 – 0.70)</td> <td>0.37 (0.11 – 1.22)</td> <td>0.42 (0.21 – 0.84)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Adjusted for: age, sex, Charlson score, history of bleeding, use of warfarin, platelet count, GFR and INR</i>  <i>*Cox-proportional hazards model with major bleeding censored at 10 days after start of treatment</i></p> <p>Retrospectieve cohort-studie met patiënten met verminderde nierfunctie (GFR &lt; 60 ml/min) die tenminste 3 dagen therapeutische dosering dalteparine (≥ 10.000 IE per dag; n=1321) of heparine (n=1865) kregen. Uitkomst: ernstige bloedingen binnen 10 dagen na antitrombotische therapie.</p> <p>Auteurs: our retrospective study showed that the LMWH dalteparin at therapeutic doses does not result in increased instances of clinically significant hemorrhage. We suggest that dalteparin be used with greater confidence at therapeutic doses for patients in in-hospital settings with mild-to-moderate renal insufficiency.</p>		All Patients (n=3186)	GFR <30 mL/min (n=927)	GFR 30–60 mL/min (n=2259)	Unadjusted HR* (95 % CI)	0.31 (0.17 – 0.55)	0.35 (0.11 – 1.15)	0.32 (0.16 – 0.64)	Adjusted HR* (95 % CI)	0.39 (0.21 – 0.70)	0.37 (0.11 – 1.22)	0.42 (0.21 – 0.84)																											
	All Patients (n=3186)	GFR <30 mL/min (n=927)	GFR 30–60 mL/min (n=2259)																																					
Unadjusted HR* (95 % CI)	0.31 (0.17 – 0.55)	0.35 (0.11 – 1.15)	0.32 (0.16 – 0.64)																																					
Adjusted HR* (95 % CI)	0.39 (0.21 – 0.70)	0.37 (0.11 – 1.22)	0.42 (0.21 – 0.84)																																					
<p>Díaz Gómez E ea. Haemorrhagic complications in patients with renal insufficiency during treatment or prophylaxis with dalteparin. Eur J Hosp Pharm 2022;29:187–191.</p>	<p><b>Table 2 Distribution of bleeding events by severity (WHO scale) and therapeutic indication</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">No. of bleeding events</th> <th colspan="2">Prophylaxis</th> <th colspan="2">Treatment</th> </tr> <tr> <th>NRF</th> <th>RI</th> <th>NRF</th> <th>RI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n/N (%)</td> <td>9/131 (6.9)</td> <td>23/149 (15.4)</td> <td>4/46 (8.7)</td> <td>11/41 (26.8)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1</td> <td>3 (33.3)</td> <td>6 (26.08)</td> <td>1 (25)</td> <td>2 (18.18)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>6 (66.6)</td> <td>13 (56.52)</td> <td>3 (75)</td> <td>9 (81.82)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>0</td> <td>4 (17.39)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">RR 2.25; p=0.0248</td> <td colspan="2">RR 3.09; p=0.0263</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR=2.6 voor het optreden van bloedingen in de groep met eGFR ≤ 50 ml/min. No statistically significant differences regarding degree of RI were observed in any cases, either for prophylaxis dalteparin or for therapeutic dalteparin.</p> <p>Retrospectieve cohort-studie naar optreden van bloedingen bij patienten met eGFR &lt; 50 ml/min (n=190) en patienten met eGFR &gt; 50 ml/min (n=177) die minimaal 3 dagen dalteparine (2500 of 5000 IE per dag) kregen ter profylaxe van VTE of voor een therapeutische indicatie (meestal 10000 IE per dag).</p> <p>Auteurs: Our study shows that the use of dalteparin in patients with RI receiving unadjusted doses increases the risk of minor haemorrhaging, but not the risk of major bleeding events. It seems to be necessary to monitor and seek new dosage adjustments for these patients.</p>	No. of bleeding events	Prophylaxis		Treatment		NRF	RI	NRF	RI	n/N (%)	9/131 (6.9)	23/149 (15.4)	4/46 (8.7)	11/41 (26.8)	Grade 1	3 (33.3)	6 (26.08)	1 (25)	2 (18.18)	Grade 2	6 (66.6)	13 (56.52)	3 (75)	9 (81.82)	Grade 3	0	4 (17.39)	0	0	Grade 4	0	0	0	0		RR 2.25; p=0.0248		RR 3.09; p=0.0263	
No. of bleeding events	Prophylaxis		Treatment																																					
	NRF	RI	NRF	RI																																				
n/N (%)	9/131 (6.9)	23/149 (15.4)	4/46 (8.7)	11/41 (26.8)																																				
Grade 1	3 (33.3)	6 (26.08)	1 (25)	2 (18.18)																																				
Grade 2	6 (66.6)	13 (56.52)	3 (75)	9 (81.82)																																				
Grade 3	0	4 (17.39)	0	0																																				
Grade 4	0	0	0	0																																				
	RR 2.25; p=0.0248		RR 3.09; p=0.0263																																					

## Zoektermen

### Pubmed

Datum: oktober 2024, met filter zoeken vanaf 1-1-2008

Search #	Zoektermen
#1	dalteparin[MeSH Terms] AND ("Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh])