

Clcr = creatinineklaring, Scr = serumcreatinine, LMWH = laag-moleculairgewicht heparine, DVT = diepe veneuze trombose

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Hulot J ea. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment. Ther Drug Monit 2004;26:305-10.	2	Afname klaring en t $\frac{1}{2}$ verlengd na subcutane toediening van 100 IU/kg elke 12 uur of naar inzicht van de behandelaar aangepast. Studie met 60 intensive care patiënten met Scr 55-507 μ mol/l (mediaan 97), subcutane toediening van 100 IU/kg elke 12 uur of andere dosis naar inzicht van de behandelaar. Anti-Xa-activiteit: bij hogere waarden van serumcreatinine lagere dosis enoxaparine nodig voor een maximale anti-Xa activiteit.	De auteurs hebben een model ontwikkeld op basis van gewicht, serumcreatininespiegel en geslacht om de dosering van enoxaparine te bepalen.
Hulot J ea. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Clin Pharmacol Ther 2005;77:542-52.	4	Afname klaring en t $\frac{1}{2}$ verlengd bij : 192 personen met Clcr 50-80 ml/min, 103 met Clcr 30-50 ml/min, 55 met Clcr < 30 ml/min in vergelijking met 182 personen met een normale nierfunctie na meermalige subcutane toediening van 100 IU/kg of minder per 12 uur. Afname klaring 17%, 31% resp. 44% t.o.v. klaring bij normale nierfunctie (absolute waarden niet genoemd). t $\frac{1}{2}$ (uur): van 4.4 bij normale nierfunctie naar 5.4, resp. 6.4 en 8.0.	De auteurs stellen een startdosering van 1 mg/kg voor en daarna 0.8 mg/kg per 12 uur bij personen met een matige nierfunctiestoornis en 0.66 mg/kg per 12 uur bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis.
Sanderink GCM ea. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thrombosis Research 2002;105:225-31.	4	Bij 12 personen met Clcr 19.3+/-2,0 ml/min is AUC ₀₋₂₄ significant hoger (33%) dan bij 12 gezonde personen na 1-malig 40 mg subcutaan. Deze waarde is na toediening gedurende 4 dagen 65% hoger dan bij de gezonde personen. De toename van de AUC bij 12 personen met Clcr 66.4+/-2.8 ml/min en bij 12 personen met Clcr 38.5+/-1.4 ml/min is in beide gevallen niet significant. De mediane schijnbare eliminatiet $\frac{1}{2}$ is significant verlengd bij afnemende nierfunctie na 4 dagen toediening (van 6.87 naar 9.94, 11.3 en 15.9 uur). Enoxaparine wordt goed verdragen door alle patiënten.	"dose reduction of enoxaparin may need to be recommended in patients with severe renal impairment, but not in patients with mild or moderate renal impairment."
Cadroy Y ea. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. Thrombosis Research 1991;63:385-90.	2	Totale klaring is 1.9 x lager bij 12 personen met Clcr 5-21 ml/min in vergelijking met 12 gezonde personen na 1-malig 0.5 mg/kg subcutaan. De schijnbare t $\frac{1}{2}$ van resorptie en eliminatie zijn 1.7x langer bij de personen met verminderde nierfunctie. Er is geen significante relatie tussen de ernst van de nierinsufficiëntie en de totale klaring van enoxaparine.	"this study indicates the importance of monitoring the anti-factor Xa activity in patients with impaired renal function, whatever the severity of this impairment, especially when high doses or prolonged treatment with LMWHs are required."

<p>Lim W ea. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. <i>Ann Intern Med</i> 2006;144:673-84.</p>	<p>4</p>	<p>spiegels anti-Xa hoger en risico op ernstige bloeding 2-3 x groter bij patiënten met Clcr ≤ 30 ml/min (niet dialyse afhankelijk) vergeleken met patiënten met Clcr > 30 ml/min bij gebruik van therapeutische dosering enoxaparine 1 mg/kg elke 12 uur. Gemiddelde anti-Xa spiegels na ten minste 3 doses: Clcr ≤ 30 ml/min: 1.27-1.58 IU/ml Clcr > 30 ml/min: 0.91-1.06 IU/ml</p>	<p>Meta-analyse met 4 studies met therapeutische doseringen enoxaparine. In 3 van de 4 studies waren anti-Xa spiegels statistisch significant hoger bij Clcr ≤ 30 ml/min.</p>
<p>Mahé I ea. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function. <i>Thromb Haemostat</i> 2007;97:581-6.</p>	<p>3</p>	<p>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).</p>	<p>“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.”</p>
<p>Prescribing information Lovenox July 2004 (van www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#lovenox)</p>	<p>0</p>	<p>Een lineaire relatie tussen anti-Factor Xa plasma klaring en Clcr bij steady state is waargenomen. Dit wijst op een afgenomen klaring van enoxaparine natrium bij een verminderde nierfunctie. Anti-Factor Xa blootstelling (als AUC, bij steady state) is marginaal verhoogd bij mild (Clcr 50-80 ml/min) en matig (Clcr 30-50 ml/min) verminderde nierfunctie na 40 mg 1x per dag gedurende meerdere dagen. Bij Clcr < 30 is AUC bij steady state significant toegenomen met 65% na 40 mg 1x per dag gedurende meerdere dagen.</p>	<p>‘Information in the Precautions section has been revised: a dosage adjustment is now recommended for patients with Clcr < 30 ml/min who have increased exposure to enoxaparin: bij Clcr < 30 ml/min: 30 mg s.c. eenmaal daags als profylaxe bij chirurgie in buikholte, of vervanging van heup of knie, of tijdens acute ziekte. 1 mg/kg s.c. eenmaal daags bij andere indicaties. No specific dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. All patients with renal impairment should be observed carefully for signs and symptoms of bleeding’</p>
<p>DeCarolis DD ea. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. <i>Arch Intern Med</i> 2012;172:1713-8.</p>	<p>2</p>	<p>Major bleeding (primary outcome) trad op bij 6 van de 105 patiënten met normale nierfunctie vs 13 van 59 patiënten met Clcr 30-50 ml/min. Unadjusted odds ratio 4.7 (95% CI, 1.7-13.0; P = .002). Odds ratio using multivariable logistic regression adjusting for differences in risk was 3.9 (95% CI, 0.97-15.6; P = .055). Terugkerende trombo-embolie werd in beide groepen niet waargenomen.</p>	<p>Retrospectieve studie op basis van elektronische medische dossiers van patiënten met Clcr ≥ 80 ml/min (n=105) en Clcr 30-50 ml/min (n=59) die enoxaparine 1 mg/kg lich.gewicht 2dd of 1.5 mg/kg lich.gewicht 1 dd kregen.</p>

Overig

NIV Richtlijn antitrombotisch beleid. Module Behandeling VTE met LMWH bij nierfunctiestoornissen 2021.

Opmerkingen**Enoxaparine, nadroparine en dalteparine**

- bij creatinineklaring 30-60 ml/min
 1. overweeg 1e gift normale dosis te geven, vervolgens 75% van de normale dosis
 2. bij gebruik langer dan 3 dagen: er kan overwogen worden om eenmalig de anti-Xa activiteit meten.
- bij creatinineklaring < 30 ml/min
 1. overweeg 1e gift normale dosis te geven, vervolgens 50% van de normale dosis
 2. bij gebruik langer dan 3 dagen: er kan overwogen worden om eenmalig de anti-Xa activiteit meten.

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.

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/1.73m². Een recente kleinschalige Nederlandse retrospectieve studie in 18 patiënten met een eGFR < 30ml/min/1.73m² en 22 patiënten met een eGFR 30-60 ml/min/1.73m² met diverse indicaties voor LMWH gebruik, liet zien dat een dosisreductie tinzaparine (50% bij een eGFR < 30ml/min/1.73m² en 25% bij een eGFR 30-60ml/min/1.73m²) 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 Crusia 24-1-2019.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de AUC bij steady-state significant toegenomen, gemiddeld met 65% na herhaalde SC doses van 4000 IE (40 mg) eenmaal daags.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enoxaparinatrium verhoogd, waardoor het risico op bloedingen toeneemt. Bij deze patiënten is zorgvuldige klinische observatie aan te bevelen en biologische monitoring door meting van de anti-Xa-activiteit.

kan overwogen worden

Doseringstabel voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (Clcr 15-30 ml/min):

<u>Indicatie</u>	<u>Doseringsschema</u>
Profylaxe van veneuze trombo-embolische aandoeningen	2.000 IE (20 mg) SC eenmaal daags
Behandeling van diepe veneuze trombose en pulmonaire embolie	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van instabiele angina pectoris en NSTEMI	100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC eenmaal daags
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten jonger dan 75)	1 x 3.000 IE (30 mg) IV bolus plus 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur
Behandeling van een acuut STEMI (patiënten ouder dan 75)	Geen initiële IV bolus, 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC en dan 100 IE/kg (1 mg/kg) lichaamsgewicht SC om de 24 uur

Clcr < 15 ml/min: niet aanbevolen, omdat behalve over het voorkomen van trombusvorming bij de extracorporale circulatie tijdens hemodialyse in deze patiëntenpopulatie geen gegevens beschikbaar zijn.

Dose reduction of LMWH (enoxaparin) in chronic kidney disease. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2006;25:1.

ADRAC ontving in de periode 2005-2006 10 meldingen van overlijden geassocieerd met bloedingen na enoxaparinegebruik. 3 van de meldingen uit 2005 betreffen patiënten met chronische nierziekte, die een ongeschikte dosering ontvingen.

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 20 maart 2025: 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 afkappgrens 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.

Clcr < 10 ml/min:

- Guillet B ea. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin during 48 h after bolus administration as an anticoagulant in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2348-53. Een 1-malige dosis van 60 IU/kg per injectie leidt tot een effectieve anti-Xa activiteit. Deze werking houdt wel 12 uur aan en bij patiënten die een risico op bloedingen hebben, moet een andere anticoagulatie procedure gebruikt worden.
- Polkinghorne KR ea. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002;40:990-5. Enoxaparine geeft voldoende anticoagulatie bij hemodialyse in een 1-malige bolusinjectie met een relatief lage dosering (40 mg).
- Brophy DF ea. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. Pharmacotherapy 2001;21:169-74. T1/2 is groter bij 8 dialysepatiënten in vergelijking met personen zonder een nierfunctiestoornis in een andere studie. Er is veel interindividuele variatie. De injectie is 1-malig. De plasma anti-Xa activiteit is niet significant anders bij deze dialysepatiënten en met behulp van een farmacokinetisch model is te bepalen dat er geen dosisaanpassing nodig is om de anti-Xa activiteit tussen 0.5 en 1.2 IU/ml te houden. De bloedingscomplicaties die ontstaan bij deze patiënten kunnen niet verklaard worden met farmacokinetiek. Mogelijk vinden er farmacodynamische veranderingen plaats die zorgen voor een verhoogde kans op bloedingen.

Bijwerkingen:

- Weinsheimer RL ea. Life-threatening abdominal wall hematoma in a chronic renal failure patient after a single dose of enoxaparin. Am Surg 2005;71:132-4. Een patiënt met chronische nierinsufficiëntie krijgt een grote abdominale bloeding na een 1-malige therapeutische dosis enoxaparine.
- Gerlach AT ea. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. Pharmacotherapy 2000;20(7): 771-5. Retrospectieve studie met 103 patienten die ≥ 2 doses enoxaparine kregen. Totale bloedingscomplicaties bij 22% van de patienten met normale nierfunctie (n=50) en 51% met verminderde nierfunctie (n=53, Scr ≥2 mg/dl). Ernstige bloedingen: 2% resp. 30%. Geen van de patienten met normale nierfunctie kregen plasma of rode bloedcellen, dat was wel het geval bij verminderde nierfunctie (13% resp. 32%). "Enoxaparin may have resulted in increased bleeding complications and use of blood products in patients with renal insufficiency. Prospective studies need to be conducted to define the drug's role and dosage adjustments in these patients."

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	60 ml/min	20 maart 2025