

Richtlijn Antistolling met laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) bij nierinsufficiëntie

mei 2012

Verantwoordelijk voor de richtlijn: Kwaliteitscommissie NfN
Contact: ATM Jorna, secretaris kwaliteitscommissie,
a.jorna@nefrovisie.nl

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Voorwoord

Onderwerp en doel van de richtlijn

Laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) hebben het gebruik van ongefractioneerde heparine in veel klinische omstandigheden inmiddels vervangen. LMWH's zijn gemakkelijk in het gebruik, vereisen weinig controles en ze kunnen worden toegepast voor poliklinische behandeling.

Omdat LMWH's in belangrijke mate door renale klaring worden geëlimineerd, zijn er evenwel voorwaarden aan het gebruik van LMWH in geval van een verminderde nierfunctie.

Het doel van deze richtlijn is het bevorderen van de "awareness" van de consequenties van een gestoorde nierfunctie op LMWH.

Evidence op klinische eindpunten over LMWH bij ernstige nierinsufficiëntie ontbreekt in de meeste gevallen. Een volledig op evidence gebaseerde richtlijn zou dientengevolge geen adviezen over het gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie bevatten.

De kwaliteitscommissie heeft gemeend een praktisch toepasbare richtlijn te maken en daarom wel doseringsadviezen te geven. De voorwaarden die aan het gebruik van LMWH bij nierinsufficiëntie worden gesteld komen in deze adviezen aan de orde.

Doelgroep gebruikers van de richtlijn

Nefrologen en overige behandelaars die patiënten met een gestoorde nierfunctie met LMWH willen behandelen.

Werkwijze werkgroep

De kwaliteitscommissie heeft de uitgangsvragen van de richtlijn geformuleerd.

In Pubmed en de Cochrane database is een literatuursearch gedaan; er is literatuur gezocht vanaf januari 1990 tot januari 2011.

Op basis van de beschikbare literatuur is een conceptrichtlijn opgesteld, die in een aantal sessies plenair in de commissie is besproken. Van de meest relevante literatuur is een evidence tabel bijgevoegd bij de richtlijn. Bij de beoordeling van de literatuur is gebruik gemaakt van de indeling die in tabel 1 wordt gegeven.

De adviezen in de conceptrichtlijn zijn gebaseerd op de conclusies uit de beschikbare literatuur, de mening van de kwaliteitscommissie en de beoordeling van het concept door deskundigen, die om commentaar zijn gevraagd: prof dr T van Gelder, prof dr FWG Leebeek –hematoloog Erasmus Mc; prof dr CAJM Gaillard, Mw M Russcher – ziekenhuisapotheker i.o. Meander medisch centrum.

Het concept is daarna voor commentaar aan de klinische leden van de Nederlandse federatie voor Nefrologie aangeboden. Er zijn enkele reacties op het concept ontvangen, de commentaren zijn door de kwaliteitscommissie beoordeeld en verwerkt in de definitieve richtlijn.

Tabel 1 Beoordeling literatuur

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Niveau's van bewijs van de literatuur

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (Het is aannemelijk dat...)
3	1 onderzoek van niveau B of C (Er zijn aanwijzingen dat...)
4	Mening van deskundigen (De werkgroep is van mening dat...)

Samenvatting richtlijn antistolling met laagmoleculairgewicht heparines bij nierinsufficiëntie

Algemene aanbevelingen

- Laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) heeft in principe de voorkeur boven ongefractioneerde heparine (UFH) vanwege betere effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak.
- LMWH moet niet worden gebruikt voor therapeutische behandeling in geval van ernstige nierinsufficiëntie als er geen mogelijkheid is om antiXa spiegels te bepalen.
- Alleen LMWHs waarvan farmacokinetische en klinische data bij nierinsufficiëntie bekend zijn moeten worden gebruikt.
- Een doseringschema 2 maal daags i.p.v. 1 maal daags kan worden toegepast om hoge antiXa piekspiegels te vermijden.
- Op theoretische gronden zou een LMWH met relatief hoog moleculairgewicht de voorkeur hebben boven een LMWH met een lager moleculairgewicht.
- i.v. UFH lijkt de voorkeur te hebben boven s.c. LMWH indien een patiënt instabiel is, mogelijk een spoedingreep zal moeten ondergaan of een verhoogd bloedingsrisico heeft. Dit omdat UFH snel kan worden gestaakt, een korte T_{1/2} heeft en eventueel kan worden geantagoneerd.

Praktische doseringsaanbevelingen

- Profylactische antistolling:
 - Geen aanpassing nodig van gebruikelijke dosis LMWH
- Therapeutische antistolling:
 - Bij GFR* < 30 ml/min:
 - de dosis LMWH aanpassen: eerste gift normale dosis, vervolgens 50% van de normale dosis
 - indien LMWH langer dan 3 dagen wordt gebruikt antiXa activiteit monitoren en op geleide van antiXa spiegel de dosis corrigeren
 - Bij GFR* tussen 30 en 60 ml/min:
 - de dosis LMWH aanpassen: eerste gift normale dosis, vervolgens 75% van de normale dosis
 - antiXa activiteit monitoren bij gebruik langer dan 3 dagen en op geleide van antiXa spiegel de dosis corrigeren
- Overbrugging bij onderbreken orale antistolling:
 - Bij een hoog tromboserisico en GFR* < 30 ml/min:
 - de therapeutische dosis LMWH aanpassen naar 50% van de normale dosis en antiXa controle, of
 - ongefractioneerde heparine
 - Bij een hoog tromboserisico en GFR* 30-60 ml/min:
 - de therapeutische dosis LMWH aanpassen naar 75% van de normale dosis
 - Indien LMWH overbrugging langer dan een paar dagen nodig is, wordt antiXa monitoring aangeraden.

* In de meeste studies waarnaar in deze richtlijn wordt verwezen is gebruik gemaakt van de eGFR berekend met de MDRD 4.

Antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie

Inleiding

Laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) hebben het gebruik van ongefractioneerde heparine grotendeels verdrongen in veel klinische situaties, omdat LMWH's effectief zijn, veilig zijn en gemakkelijker zijn in het gebruik dan ongefractioneerde heparine. Echter, bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn er beperkingen voor het gebruik van LMWH. In deze richtlijn worden de beperkingen voor LMWH bij nierinsufficiëntie behandeld en worden adviezen voor de praktijk gegeven.

De volgende uitgangsvragen worden behandeld:

1. Hoe moet de profylaxe van trombo-embolische aandoeningen bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie worden gedoseerd?
2. Hoe moeten trombo-embolische aandoeningen worden behandeld bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?
3. Hoe dient overbrugging van het onderbreken van orale anticoagulantia plaats te vinden bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?

Laagmoleculairgewicht heparine (LMWH)

Laagmoleculairgewicht heparines zijn fracties van heparine, verkregen door depolymerisatie. Door het lagere molecuulgewicht inactiveren LMWH's trombine in veel mindere mate dan heparine dat doet. Ze inhiberen met name stollingsfactoren Xa, XIIa en kallikreïne. De anti-factor Xa/anti-factor IIa ratio is dan ook hoger dan bij heparine, dat per definitie een anti-factor Xa/anti-factor IIa ratio van 1 heeft. Het antistollend effect van LMWH kan daarom niet betrouwbaar worden gemeten met een APTT, maar moet in de anti-factor Xa activiteit worden uitgedrukt.

AntiXa activiteit is een farmacodynamisch effect dat wordt gebruikt als een farmacokinetische parameter. Hoewel er discussie is over hoe de antiXa gecorreleerd kan worden aan klinische verschijnselen zoals bloedingen of trombo-embolische complicaties is de antiXa spiegel de best beschikbare maat voor de klinische praktijk en gebruikt in de meeste studies.

Piekwaarden van antiXa 3-5 uur na s.c. injectie kunnen worden gebruikt om LMWH te monitoren. De target range (U/ml) hangt af van de frequentie waarmee de LMWH wordt gedoseerd, eenmaal of tweemaal per dag. Voor 1x daagse dosering 1,0-2,0 U/ml, bij 2 x daagse dosering 0,6-1,0 U/ml, volgens ACCP guidelines.(1)

Dalwaarden van antiXa activiteit kunnen ook worden gebruikt, met name wanneer controle op onderbehandeling gewenst is.

Laagmoleculairgewicht heparine wordt, in tegenstelling tot ongefractioneerde heparine, voor een belangrijk deel renaal geëlimineerd. Dat maakt dat rekening moet worden gehouden met het risico van accumulatie van LMWH bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de ernst van de nierinsufficiëntie. Complicerend is dat er enige verschillen zijn in de mate van accumulatie bij de diverse LMWH-preparaten. Voor LMWH's met een hoger molecuulgewicht is de verhouding renale/totale klaring lager dan voor kleinere moleculen, met andere woorden de klaring van de kleinere moleculen vermindert sterker bij nierinsufficiëntie dan van de grotere moleculen. Theoretisch kan worden

aangenomen dat de klaring van bijvoorbeeld dalteparine en tinzaparine iets minder wordt beïnvloed door een verslechtering van de nierfunctie dan die van enoxaparine en nadroparine.

Stofnaam- (Merknaam)	Verbinding	Anti-Xa/ anti-IIa activiteits- ratio	Biologische beschikbaarheid (F) en Plasma-activiteit (Tmax) na s.c. injectie	Eliminatie- halfwaardetijd [#]
Dalteparine- (Fragmin®)	Na-zout	niet vermeld	F = ca. 90%, Tmax 3-4 uur	i.v. 2 uur s.c. 3-4 uur; Bij nierinsuff. niet vermeld
Enoxaparine- (Clexane®)	Na-zout	>4	F= ca. 90 % Tmax 3-5 uur; Bij GFR< 30 ml/min: antiXa blootstelling (AUC) verhoogd, met gemiddeld 65% bij steady state herhaalde dosering van 40 mg 1x daags	s.c. 4.5 uur (bij eenmalige dosis)-7 uur (bij herhaalde toediening); Bij nierinsufficiëntie bij steady state lineair verband tussen antiXa klaring en creatinineklaring
Nadroparine- (Fraxiparine®) (Fraxodi®)	Ca-zout	2,5-4	F= ca.90% Tmax 4-6 uur; Bij GFR 36-43 ml/min na i.v. toediening AUC 52% verhoogd; bij GFR 10-20 ml/min AUC 95% verhoogd; bij dialysepatiënten AUC 62% verhoogd;	s.c. 3.5 uur (echter antiXa activiteit is nog meetbaar minimaal 18 uur na injectie); i.v.: bij GFR 36-43 ml/min T½ 39% toegenomen; bij GFR 10-20 ml/min T½ 112% toegenomen; bij dialysepatiënten T½ 65% toegenomen. Echter grote inter- individuele verschillen in halfwaardetijden
Tinzaparine- (Innohep®)	Na-zout	niet vermeld	F= ca.80% absorptie-halfwaarde tijd na s.c injectie: grote inter- individuele variatie: 1,5– 7,5 uur.	s.c. 1-2 uur; geen informatie over nierinsufficiëntie

* Informatie van College ter Beoordeling van Geneesmiddelen – Medicines Evaluation Board (CBG-MEB)

[#] In verschillende studies zijn farmacokinetische effecten van één dosistoediening gerapporteerd, vaak na i.v. toediening. Het effect op de T1/2 is anders bij verschillende doses LMWH, bij s.c. toediening en bij langere duur (9,10). De vraag of bio-accumulatie zal optreden kan met gegevens van één dosisis studies niet worden beantwoord en in relatie daarmee de vraag over effectiviteit en klinische veiligheid ook niet.

1. Hoe moet de profylaxe van trombo-embolische aandoeningen bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie worden gedoseerd?

Het bloedingsrisico bij profylactische toepassing van LMWH lijkt bij nierinsufficiëntie laag te zijn. Dit is echter niet in grote gerandomiseerde onderzoeken onderzocht, omdat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie doorgaans worden uitgesloten van deze studies.

Enkele kleine farmacodynamische onderzoeken hebben geen aanwijzingen gegeven voor significante accumulatie van dalteparine of tinzaparine, afgaande op de antiXa spiegels die werden gemeten bij profylactische doses bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie met een GFR < 30 ml/min.(2) Bij enoxaparine kan wel enige accumulatie optreden. Over nadroparine zijn erg weinig data gepubliceerd. De beschikbare studies bij nierinsufficiëntie zijn klein en de duur van de onderzoeken te kort in het algemeen om zekerheid te geven over klinische uitkomsten. Ernstige bloedingen waren in de onderzoeken zeldzaam bij profylactisch gebruik.

De ACCP guidelines 2008 zijn vooral gebaseerd op enoxaparine, omdat daar de meeste gegevens van bekend zijn. Voor profylactisch gebruik wordt in de ACCP guidelines een dosisreductie voor enoxaparine voorgesteld van 50% bij een GFR <30 ml/min. Echter de in de ACCP vermelde standaarddosering is hoger dan in Europa gebruikelijk. Reductie van 50% van de gebruikelijke Europese dosis enoxaparine geeft een risico van onderdosering en verhoging van de kans op trombo-embolische complicaties.(3)

Conclusie uit de literatuur:

Niveau 3 Er zijn geen aanwijzingen voor significante accumulatie in geval van nierinsufficiëntie bij profylactische doses van dalteparine of tinzaparine, mogelijk wel enige mate bij enoxaparine. Over nadroparine zijn weinig data beschikbaar.
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over klinische uitkomsten: daaruit geen aanwijzingen voor een duidelijk verhoogd bloedingsrisico bij profylactisch gebruik van LMWH.
Nutescu 2009, Schmid 2009

Advies: Voor profylaxe van trombo-embolische complicaties kunnen bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie LMWH's in normale (profylactische) dosering worden gebruikt. Er is geen klinisch bewijs om een voorkeur voor een of enkele van de LMWH's te kunnen aangeven.

2. Hoe moeten trombo-embolische aandoeningen worden behandeld bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?

Omdat de klaring van LMWH afhankelijk is van het molecuulgewicht, kan de vereiste dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie verschillend zijn voor verschillende preparaten.(1,2,3)

In 2006 is een meta-analyse verricht van gegevens over 4900 patiënten met nierinsufficiëntie in 18 studies, die waren behandeld met LMWH en bij wie de antiXa spiegels of bloedingscomplicaties werden gerapporteerd.(4) 15 studies werden gedaan

met enoxaparin = Clexane®, 2 studies met tinzaparin = Innohep® en 1 studie met dalteparin = Fragmin®. Bij het toepassen van standaard therapeutische doses enoxaparin was de spiegel antiXa na 4 uur verhoogd. Er werd een viervoudig verhoogd risico op ernstige bloedingen gevonden bij therapeutische doses enoxaparin en een kreatinineklaring < 30 ml/min. Het risico van een bloeding zou mogelijk niet verhoogd zijn bij empirisch aangepaste doses van enoxaparin. Voor dalteparine en tinzaparine waren te weinig data beschikbaar om conclusies te trekken. De dalteparine studie betrof 11 patiënten met een GFR < 40 ml/min vs 11 met een normale GFR > 80 ml/min en normale therapeutische dosis 100 IU/kg iedere 12 uur. Gemiddelde antiXa spiegels waren na 4 uur niet verschillend in beide groepen.(5)

Veel van de studies die zijn gedaan met LMWH zijn te kort (veel single dose farmacokinetische studies en studies met een korte controleperiode) om duidelijkheid te kunnen geven over effectiviteit en veiligheid in de klinische situatie.

Voor Nadroparine zijn er nauwelijks data gepubliceerd over therapeutisch gebruik bij nierinsufficiëntie. Beperkte onderzoeksresultaten suggereren dat ook bij milde nierinsufficiëntie bioaccumulatie kan voorkomen.(3) Belangrijk is te realiseren dat Nadroparine een Ca-zout is. Voor Nadroparine wordt aangeraden terughoudend te zijn met subcutaan gebruik in geval van ernstige nierinsufficiëntie, gezien het risico van calciumneerslagen.

Dalteparine heeft een van de hoogste moleculairgewichten van de LMWH's en daardoor een klaring die minder van de nierfunctie afhankelijk is dan bij lagere moleculairgewichten. In een studie met therapeutische dosis dalteparine werd na 3 dagen geen significant verschil in antiXa piekspiegels gevonden tussen patiënten met nierinsufficiëntie (gemidd. GFR 26 ml/min) vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. De onderzoeksperiode was echter kort.(3)

Tinzaparine heeft het hoogste moleculairgewicht van de LMWH's. Er zijn enkele observationele studies van therapeutische (1 x daagse) dosis tinzaparine bij nierinsufficiëntie met een GFR van 20-30 ml/min, waar geen bewijs voor accumulatie werd gevonden op basis van antiXa spiegels na 10 dagen gebruik.(3)

Conclusie uit de literatuur:

- Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat bij een GFR \leq 30 ml/min bij standaard therapeutische doses van LMWH (enoxaparine) de antiXa spiegels verhoogd zijn.
Er zijn aanwijzingen dat bij een GFR van \leq 30 ml/min en therapeutische doses LMWH (enoxaparine) een significant verhoogd bloedingsrisico bestaat.
Lim 2006
- Niveau 3 Dalteparine en tinzaparine zijn beperkt onderzocht bij ernstige nierinsufficiëntie. In korte observationele studies na 3 dagen resp 10 dagen therapeutische doses geen verhoogde antiXa spiegels.
Schmid 2009

Advies op basis van beschikbare literatuur en opinie van de kwaliteitscommissie:

Onderscheid op klinische uitkomsten voor verschillende LMWH's ontbreekt. Voor alle LMWH's wordt daarom geadviseerd:
Bij nierinsufficiëntie met een GFR \leq 30 ml/min starten met een normale aanvangsdosis, daarna vervolgen met 50% van de normale dosis.
Bij behandeling met LMWH langer dan 3 dagen de therapie controleren met antiXa monitoring en de dosering eventueel aanpassen tot een antiXa target range.

Ook bij matig ernstige nierinsufficiëntie, GFR tussen 60 en 30 ml/min, wordt na een normale startdosis aanpassing tot 75% van de normale dosis aangeraden en antiXa monitoring.

3. Hoe moet het onderbreken van orale anticoagulantia worden overbrugd bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?

Bij het onderbreken van een orale antistollingsbehandeling rond een ingreep, moet een afweging worden gemaakt tussen het verhoogde tromboserisico bij tijdelijk stoppen van de antistolling en de kans op bloedingscomplicaties wanneer de antistolling zou worden doorgebruikt. In de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose' (6) worden voor verschillende patiëntengroepen de risico's op trombo-embolie gegeven bij onderbreken van orale anticoagulantia. Als leidraad voor het overbruggen van de peri-operatieve periode bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken zijn aanbevelingen voor de praktijk gepubliceerd (bijlage tabel).(7,8) Bij nierinsufficiëntie moet bij de overwegingen rekening worden gehouden met het mogelijke effect van de nierfunctie op de antistollingsbehandeling en op het bloedingsrisico.

In theorie zou bij ernstige nierinsufficiëntie overbrugging met ongefractioneerde heparine misschien de voorkeur hebben wegens het ontbreken van accumulatie en de mogelijkheid om het effect gemakkelijk te monitoren. Echter de praktijk leert dat bloedingscomplicaties bij gebruik van ongefractioneerde heparine toch regelmatig voorkomen. Een nadeel van gebruik van ongefractioneerde heparine is verder dat daarbij opname nodig is in tegenstelling tot bij LMWH.

Er zijn weinig onderzoeksgegevens specifiek over overbrugging van het onderbreken van orale antistolling met LMWH bij nierinsufficiëntie. De publicatie van George-Phillips (9) is grotendeels gebaseerd op dezelfde studies die in de systematische reviews van Schmid, Nutescu en Lim zijn beoordeeld, over de therapeutische toepassing van LMWH. In een prospectieve studie van Hammerstingl naar de effectiviteit en tolerantie van overbrugging met een a priori aangepaste dosis enoxaparine bij 373 patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie werden geen trombo-embolieën geregistreerd, terwijl in 8% bloedingen optraden waarvan 1 op de 10 ernstig (BRAVE Registry).(10)

Conclusie uit de literatuur:

Niveau 3 Er zijn aanwijzingen dat overbrugging met enoxaparine in vaste gereduceerde dosis bij matig tot ernstige nierinsufficiëntie effectief is ter voorkoming van trombo-embolie.
BRAVE registry

Advies op basis van beschikbare literatuur en opinie van de kwaliteitscommissie:

Het onderbreken van orale anticoagulantia rond een ingreep in geval van een hoog tromboserisico wordt bij voorkeur overbrugd met LMWH. Het vermijden van een opname is een belangrijk praktisch argument daarvoor.

Bij een GFR < 30 ml/min de therapeutische dosis LMWH aanpassen (50% van de normale dosis), onder controle van de antiXa spiegel. Overbrugging met ongefractioneerde heparine is het alternatief. Met ongefractioneerde heparine is er geen gevaar van accumulatie en het

effect is gemakkelijk te monitoren. Het vereist echter een continue intraveneuze heparinetoediening met frequente APTT controles en ervaring met het doseren op geleide van APTT's.

Bij een GFR tussen 30 en 60 ml/min de therapeutische dosis LMWH aanpassen (75% van de normale dosis). Indien LMWH overbrugging veel langer dan een paar dagen nodig is, wordt antiXa monitoring aangeraden.

Nieuwe ontwikkelingen

De laatste jaren zijn er verschillende nieuwe antistollingsmiddelen op de markt gekomen, die voordelen hebben in gebruiksgemak. Er zijn echter beperkingen voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Fondaparinux (Arixtra[®]): is een selectieve Xa remmer. Geïndiceerd voor preventie VTE. Eliminatie gebeurt voor 64-77% via de nier. De T_{1/2} is 17 uur, kan bij ernstige nierinsufficiëntie 72 uur bedragen. Bij een klaring < 20 ml/min is fondaparinux volgens het Farmacotherapeutisch kompas gecontra-indiceerd. Bij een klaring tussen 20 en 50 ml/min wordt een dosisreductie geadviseerd: 1x daags 1,5 mg.

Dabigatran (Pradaxa[®]): is een directe trombineremmer. Indicatiegebied: preventie VTE bij electieve orthopedische ingrepen. Het kan oraal worden gegeven. De eliminatie verloopt grotendeels onveranderd renaal. T_{1/2} is 14-17 uur, bij nierfalen langer.

Bij een nierinsufficiëntie < 20 ml/min is dabigatran gecontra-indiceerd, bij minder ernstige nierfunctiestoornissen en bij ouderen moet voorzichtigheid worden betracht. Er zijn nog relatief weinig onderzoeksgegevens bekend. Recent heeft een door de firma uitgegeven waarschuwing naar aanleiding van gerapporteerde bloedingscomplicaties aandacht gevestigd op de voorwaarden.

Rivaroxaban (Xarelto[®]): is een selectieve directe Xa remmer. Een oraal middel, geïndiceerd voor preventie VTE rond electieve orthopedische ingrepen. Eliminatie voor 67% in de urine, de helft onveranderd. T_{1/2} is 7-11 uur. De ervaring met rivaroxaban is nog beperkt.

Het is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden bij matige nierfunctiestoornissen.

Referenties:

1. Hirsch J, Bauer KA, Donati MB, Gould M et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Chest 2008;133:141S-59S.
2. Nutescu EA, Spiner SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. Ann Pharmacother 2009;43:1064-1083.

3. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low molecular weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Weekly* 2009;139(31-32):438-52.
4. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: Low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-684.
5. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005;25:817-22
6. CBO richtlijn. Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose. 2008
7. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Periprocedural reversal and bridging of anticoagulant treatment. *Neth J Med* 2011;69(6):268-73.
8. De Jong JS, Vink R, Henny P, Levi M. Perioperatieve onderbreking van antistollingsmiddelen. *NTvG* 2009;153:A83.
9. George-Phillips KL, Bungard TJ. Use of low-molecular-weight heparin to bridge therapy in obese patients and in patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2006;26(10):1479-1490.
10. Hammerstingl C, Omran H, for the Bonn Registry of Alternative Anticoagulation to Prevent Vascular Events: Bridging of oral anticoagulation with low-molecular-weight heparin: experience in 373 patients with renal insufficiency undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2009;101:1085-1090.

Evidence tabel literatuur staat in aparte bijlage

Tabel Peri-operatieve overbruggingsstrategieën bij patiënten die antistollingsbehandeling gebruiken, afhankelijk van trombose- en bloedingsrisico.
uit: *NethJMed* 2011;69(6):268-73. Levi M.

tromboserisico	hoog	-in overleg met chirurg/operateur -continuëren VKA -monitoren INR -target INR 1,5-2,0	Preoperatief: -stop behandeling met VKA (acenocoumarol: 3-4 dagen, fenprocoumon: 5-7 dagen preoperatief) -start therapeutisch behandeling met LMWH of UFH (bij INR <2,0) -laatste gift: LMWH 24 uur preoperatief/ UFH 3 uur preoperatief Postoperatief: -hervat heparine na 12-24 uur (tenzij actieve bloeding) -hervat VKA 1-2 dagen postoperatief (indien geen bloeding) -stop heparine wanneer de INR in therapeutische range
	laag		Preoperatief: -stop behandeling met VKA (acenocoumarol: 3-4 dagen, fenprocoumon: 5-7 dagen preoperatief) Postoperatief -12-24 uur postoperatief: herstart VKA behandeling (tenzij actieve bloeding) -gebruikelijke LMWH profylaxe
		laag	hoog
bloedingsrisico tijdens operatie			