Universiteit Leiden
The Netherlands

# Anti-Xa-activiteit bij laagmoleculairgewicht heparine: wanneer meten en wat te doen met de uitslag?

Klok, F. A. E.; Exter, P. L. den; Bosma, M.; Eikenboom, H.

**Citation**

Klok, F. A. E., Exter, P. L. den, Bosma, M., & Eikenboom, H. (2023). Anti-Xa-activiteit bij laagmoleculairgewicht heparine: wanneer meten en wat te doen met de uitslag? *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, *167*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3775263

| | |
|---|---|
| Version: | Publisher's Version |
| License: | Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law (Amendment Taverne) |
| Downloaded from: | https://hdl.handle.net/1887/3775263 |

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER

Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

# Anti-Xa-activiteit bij laagmoleculairgewicht heparine

## Wanneer meten en wat te doen met de uitslag?

F.A. (Erik) Klok, Paul L. den Exter, Madeleen Bosma en H.C.J. (Jeroen) Eikenboom

## Samenvatting

Bij gebruik van laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) wordt de anti-Xa-activiteit in de praktijk vaak onterecht op dezelfde manier geïnterpreteerd als een internationaal genormaliseerde ratio (INR) bij coumarinegebruik. Er wordt namelijk geen duidelijk verband gezien tussen anti-Xa-activiteitwaarden buiten de therapeutische reikwijdte en de daaropvolgende dosisaanpassingen, en het optreden van complicaties. Het is daarom raadzaam om anti-Xa-activiteit zo min mogelijk te meten bij LMWH-gebruik. Alleen bij grote twijfel over onder- of overdosering kan de bepaling worden ingezet. Het is redelijk de LMWH-dosering te verlagen bij een juist afgenomen en goed getimede bepaling die een te hoge anti-Xa-activiteit laat zien. Wees terughoudender met het verhogen van de LMWH-dosering bij een te lage anti-Xa-activiteit; doseer in ieder geval niet hoger dan de standaarddosering op basis van het gewicht. Alleen extreem overgewicht en een verlaagde anti-Xa-activiteit of een trombotische complicatie tijdens LMWH-behandeling in standaarddosering zijn goede indicaties voor een hogere dosering dan standaard. De anti-Xa-activiteit moet daarbij wel binnen de referentiewaarden blijven.

### Casus

Een 63-jarige vrouw met morbide obesitas (gewicht: 150 kg; BMI: 56) en chronische nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid: 23 ml/min/1,73 $m^2$) komt op de SEH vanwege een diepe veneuze trombose. Vanwege de nierinsufficiëntie en het overgewicht wordt afgezien van een DOAC en krijgt zij laagmoleculairgewicht heparine (LMWH). De behandelend arts vraagt zich af: 'Is het nodig de LMWH-dosering aan te passen op basis van de anti-Xa-activiteit?'

LMWH is de antistolling van eerste keuze bij zwangere vrouwen en een belangrijke optie bij patiënten bij wie orale antistolling niet mogelijk of gewenst is. Ook kan LMWH worden gebruikt om de behandeling van een veneuze trombo-embolie op te starten. Het therapeutische effect van LMWH kan worden geschat aan de hand van de anti-Xa-activiteit. Wanneer is meting van de anti-Xa-activiteit zinvol en hoe bepaalt de uitslag het beleid?

### Beschouwing

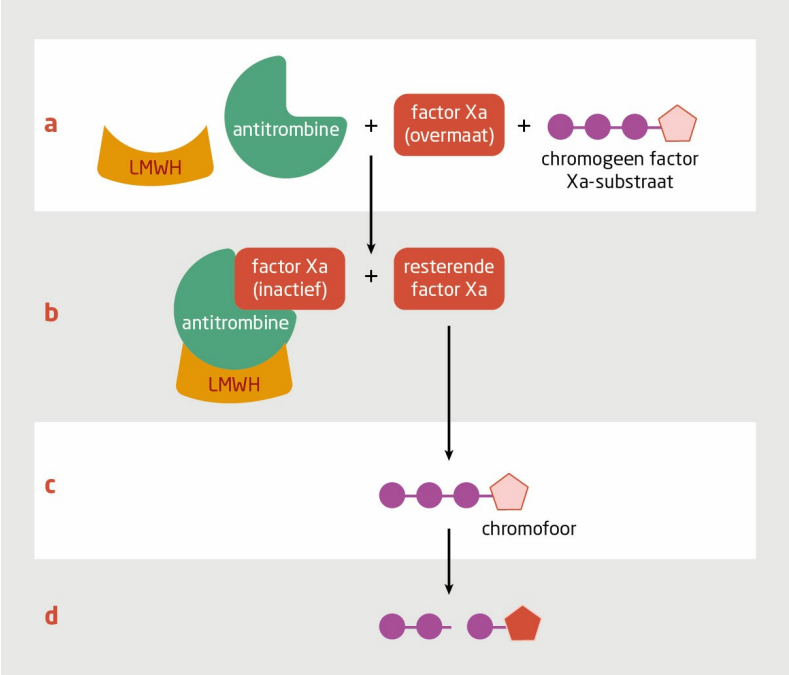
#### LMWH

LMWH's zijn korte suikerketens met een molecuulmassa van 4500-6500 Dalton. Door binding aan antitrombine versterkt LMWH de neutralisering van de geactiveerde stollingsfactoren Xa en – in mindere mate – IIa. Hierdoor wordt fibrinevorming geremd. LWMH's hebben een beperkte eiwitbinding en daardoor een hoge en voorspelbare biologische beschikbaarheid van gemiddeld meer dan 90%. De halfwaardetijd is 1-6 uur, waarbij de eliminatie voornamelijk via de urine gaat.

LMWH's zijn hydrofiele moleculen en worden gedoseerd op basis van lichaamsgewicht. In situaties waarin lichaamsgewicht en verdelingsvolume niet evenredig verdeeld zijn, zoals bij een zwangerschap, massaal oedeem, hypoalbuminemie of morbide obesitas, kan standaard dosisaanpassing op basis van gewicht leiden tot onder- of overdosering.

#### Meting van anti-Xa-activiteit

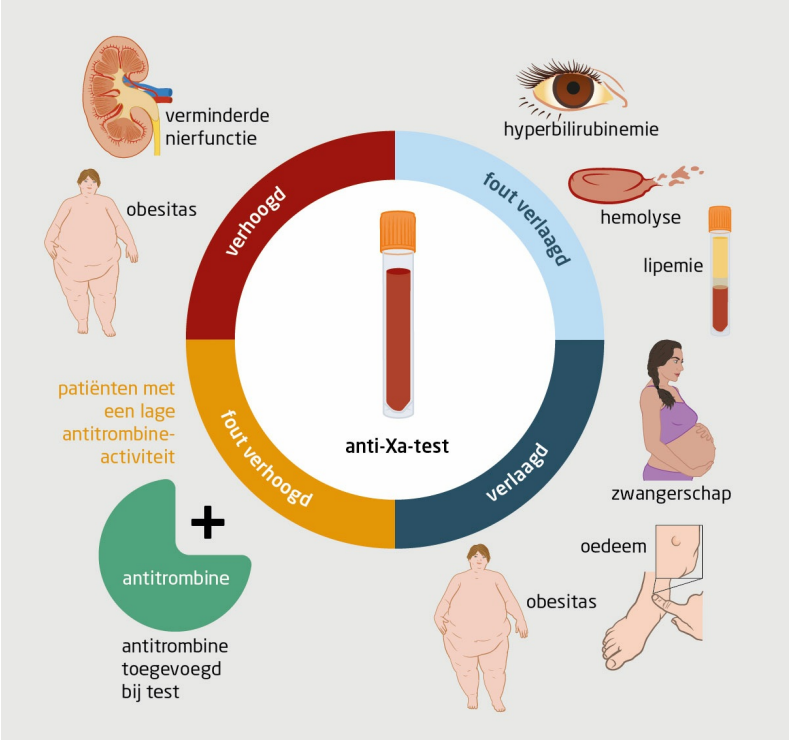
De anti-Xa-activiteit wordt bepaald met een functionele chromogene test op een apparaat dat geautomatiseerd de hemostase analyseert. Bij uitzondering wordt een fluorogene of een op stolselvorming gebaseerde test gebruikt. Met de test wordt de mate van remming van factor Xa door LMWH bepaald in het bloedplasma (figuur 1). Het moment van bloedafname is van groot belang. Voor een piekspiegel moet 4 uur na de toediening bloed worden afgenomen. Bovendien moet de patiënt gedurende minimaal 3 dagen behandeld zijn, zodat een constante spiegel ('steady state') bereikt is. Daarnaast zijn de afnamecondities en de verwerking van het bloed van invloed op het testresultaat. Het is belangrijk om zo min mogelijk te stuwen bij de bloedafname, de citraatbuis adequaat te vullen en te mixen en de cellen tijdig te scheiden van het plasma.




**Figuur 1**
**Anti-factor Xa-test**

Schematische weergave van de test waarmee de mate van remming van factor Xa door laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) in bloedplasma gemeten. (a) Een overmaat aan factor Xa en een synthetisch factor Xa-substraat worden aan het plasma toegevoegd. (b) LMWH versterkt de inactivatie van factor Xa door antitrombine. (c) De resterende factor Xa knipt het factor Xa-substraat, waardoor een chromofoor vrijkomt. (d) Dit resulteert in een kleurverandering die spectrofotometrisch waarneembaar is. De kleurintensiteit is omgekeerd evenredig met de LMWH-concentratie. Aan de hand van een standaardcurve wordt de anti-Xa-activiteit vastgesteld.

De chromogene anti-Xa-tests die in Nederland worden toegepast hanteren verschillende methodes, met verschillen in de analyseapparatuur, kalibratoren en testsamenstelling – aan sommige tests wordt antitrombine of dextraansulfaat toegevoegd.[1] Hyperbilirubinemie, hemolyse en lipemie beïnvloeden de testuitslag en veroorzaken fout-verlaagde waardes. Afhankelijk van de test – met of zonder toevoeging van antitrombine – heeft een lage antitrombine-activiteit ook invloed op de anti-Xa-activiteitmeting. De uitslag van een anti-Xa-test waarbij antitrombine wordt toegevoegd kan fout-verhoogd zijn bij een lage antitrombine-activiteit in het bloed van de patiënt. De antitrombine-activiteit is bijvoorbeeld verlaagd bij neonaten of bij patiënten met een erfelijke antitrombinedeficiëntie of een verworven antitrombinedeficiëntie bij levercirrose, nefrotisch syndroom of diffuse intravasale stolling. Figuur 2 geeft een overzicht van de factoren die de uitslag van de anti-Xa-test beïnvloeden.




**Figuur 2**
**Factoren die de uitslag de anti-Xa-test beïnvloeden**

Schematische weergave van de factoren die uitslag van de anti-Xa-test beïnvloeden. Bij zwangere vrouwen of patiënten met morbide obesitas of massaal oedeem die een LMWH gebruiken is de anti-Xa-activiteit vaak te laag. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis of morbide obesitas die een LMWH gebruiken kan de anti-Xa-activiteit verhoogd zijn. De uitslag van een anti-Xa-bepaling kan fout-verlaagd zijn, bijvoorbeeld door hyperbilirubinemie, hemolyse of lipemie. Een anti-Xa-test waarbij antitrombine wordt toegevoegd kan een fout-verhoogde uitslag geven bij patiënten met een lage antitrombine-activiteit, zoals neonaten of patiënten met een antitrombinedeficiëntie.

De meest gebruikte referentiewaarde voor therapeutische LMWH-piekspiegels bij volwassenen is 1,0-2,0 IE/ml bij eenmaal daagse dosering en 0,6-1,0 IE/ml bij tweemaal daagse dosering.[2] Bij kinderen wordt meestal een referentiewaarde gebruikt van 0,5-1,0 IE/ml, zowel bij tweemaal daagse dosering als eenmaal daags.[3,4] Er is echter zeer beperkte onderbouwing voor dit referentiegebied. Een daadwerkelijk verband tussen de anti-Xa-activiteit en het ontstaan van bloedingen of herhaalde trombotische complicaties is beperkt onderzocht en nooit eenduidig aangetoond.

### Te lage anti-Xa-activiteit

De farmacokinetiek van LMWH gedurende de zwangerschap kan beïnvloed worden door veranderingen in hemodynamiek, verdelingsvolume en kreatinineklaring; er wordt met name vaak een lager dan verwachte anti-Xa-activiteit gemeten.[5-7] Het is slechts beperkt onderzocht wat hiervan de klinische implicaties zijn.

Een observationele studie vergeleek 15 zwangere vrouwen bij wie de LMWH-dosering werd aangepast op geleide van de anti-Xa-activiteit met 11 zwangere vrouwen die LMWH in een vaste dosering kregen.[5] De studie liet geen verschil zien in het risico op een recidief van een veneuze trombo-embolie en bloedverlies post partum.[5] Wel lieten verschillende cohortstudies zien dat monitoring van de anti-Xa-activiteit tijdens de zwangerschap bij veel patiënten dosisverhoging noodzakelijk maakt.[6-8] Zolang er geen bewijs is dat dit ook de maternale of foetale uitkomsten verbetert, raadt een consensusrichtlijn van de American Society of Hematology af om routinematig anti-Xa-activiteitmetingen uit te voeren bij zwangeren die LMWH gebruiken.[9] De Nederlandse richtlijn 'Antitrombotisch beleid' doet hier bij gebrek aan bewijs geen uitspraak over.[2]

Ook bij massaal oedeem en morbide obesitas kan de anti-Xa-activiteit lager uitvallen dan verwacht. In het eerste geval komt dat doordat oedeem de absorptie van het subcutaan toegediende LMWH vertraagt, hoewel een zeer lage albumineconcentratie de ongebonden fractie van het circulerend LMWH verhoogt en daarmee het behandeleffect juist versterkt. Bij morbide obesitas kan de situatie zich voordoen dat de op het gewicht berekende LMWH-dosis hoger is dan de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis. Patiënten met obesitas hebben overigens een relatief groot lipofiel verdelingsvolume; dit kan juist ook leiden tot overdosering van LMWH als de dosis berekend is op basis van het totale lichaamsgewicht.

### Te hoge anti-Xa-activiteit

Een verminderde nierfunctie kan leiden tot accumulatie van LMWH. Bij een afwijkende lichaamsbouw is de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) geen goede maat voor de nierfunctie. Hoewel het gebruik van LMWH in profylactische dosering leidt tot accumulatie, blijft de anti-Xa-activiteit onder de referentiewaarden. De richtlijn 'Antitrombotisch beleid' beveelt daarom aan de standaarddosering voor profylaxe te gebruiken bij patiënten met een verminderde nierfunctie.[2]

Op basis van een weging van de beschikbare literatuur beveelt de richtlijn 'Antitrombotisch beleid' aan om bij therapeutische behandeling met LMWH bij patiënten met een verminderde nierfunctie eenmalig de therapeutische standaarddosis te geven op basis van het lichaamsgewicht.[2] De richtlijn adviseert de daaropvolgende doseringen aan te passen aan de nierfunctie. Bij een eGFR van 30-60 ml/min/1,73 $m^2$ wordt geadviseerd de LMWH-dosering met 25% te reduceren; bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$ is het advies de dosering te halveren.[2]

Wanneer de behandeling langer wordt doorgezet (> 3 dagen) kan overwogen worden de anti-Xa-activiteit te meten. Aangezien de piekspiegel net als de dalspiegel oploopt bij relevante cumulatie en er geen referentiewaarden zijn voor de dalspiegel, is de piekspiegel de meest aangewezen bepaling bij nierinsufficiëntie. Wanneer de LMWH-dosering bij nierinsufficiëntie wordt aangepast op geleide van de anti-Xa-activiteit, mag nooit hoger worden gedoseerd dan de standaarddosering op basis van het lichaamsgewicht. Bij de patiënte in de casus spelen morbide obesitas en nierinsufficiëntie mee in de behandelbeslissing. Daarom is volgens de richtlijn een eenmalige oplaaddosis op z'n plaats, gevolgd door een gehalveerde onderhoudsdosering; na 3 dagen moet de anti-X-activiteit worden bepaald.

### Conclusie

De gemeten anti-Xa-activiteit bij gebruik van LMWH wordt in de praktijk vaak onterecht op dezelfde manier geïnterpreteerd als een internationaal genormaliseerde ratio (INR) bij cumarinegebruik. Dit wordt niet ondersteunt door de – geringe – beschikbare literatuur. Het is daarom raadzaam om de anti-Xa-activiteit bij LMWH-gebruik zo min mogelijk te bepalen. Alleen bij grote twijfel over onder- of overdosering kan de bepaling worden ingezet, zoals bij morbide obesitas, massaal oedeem of hypoalbuminemie, een kreatinineklaring < 30 ml/min, neonaten of kinderen, of wanneer een trombose ontstaat tijdens behandeling met LMWH in therapeutische dosering.

Het is redelijk om de LMWH-dosering te verlagen wanneer een juist afgenomen en goed getimede piekbepaling een te hoge anti-Xa-activiteit laat zien. Bij een te lage anti-Xa-activiteit is dosisverhoging boven de standaarddosering alleen geïndiceerd bij extreem overgewicht of wanneer een trombotische complicatie ontstaat onder standaard gedoseerde LMWH-behandeling. Voorwaarde voor het gebruik van LMWH in verhoogde dosering is wel dat de anti-Xa-activiteit binnen het referentiegebied blijft. Bij twijfel over onder- of overdosering kan het een pragmatische oplossing zijn om de behandelduur te verkorten en over te gaan op een oraal antistollingsmiddel.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7543
- LUMC, Leiden. Afd. Interne Geneeskunde: prof.dr. F.A. Klok, dr. P.L. den Exter en prof.dr. H.C.J. Eikenboom, internisten vasculaire geneeskunde. Afd. Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde: dr.ir. M. Bosma, klinisch chemicus.
- Contact: F.A. Klok (f.a.klok@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 26 maart 2023
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7543

## Literatuur

1. Hollestelle MJ, van der Meer FJM, Meijer P. Quality performance for indirect Xa inhibitor monitoring in patients using international external quality data. Clin Chem Lab Med. 2020;58:1921-30. doi:10.1515/cclm-2020-0130. Medline
2. Richtlijn 'Antitrombotisch beleid'. Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging; 2020.
3. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e737S-801S. doi:10.1378/chest.11-2308. Medline
4. Roeleveld PP, van der Hoeven A, de Wilde RB, Eikenboom J, Smiers FJ, Bunker-Wiersma HE. Higher tinzaparin dosing is needed to achieve target anti-Xa levels in pediatric cardiac intensive care patients. Pediatr Crit Care Med. 2016;17:203-9. doi:10.1097/PCC.0000000000000640. Medline
5. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2017;43:105-11.

doi:10.1007/s11239-016-1409-5. Medline
6. Jennings D, McDonnell J, Schillig J. Assessment of long-term anticoagulation in patients with a continuous-flow left-ventricular assist device: a pilot study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142:e1-2. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.03.029. Medline
7. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy. BJOG. 2003;110:139-44. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.02182.x. Medline
8. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. J Perinatol. 2010;30:253-7. doi:10.1038/jp.2009.164. Medline
9. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv. 2018;2:3317-59. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802. Medline

## Kernpunten

- Laagmoleculairgewicht heparine (LMWH) bindt aan antitrombine, waardoor de geactiveerde stollingsfactoren Xa en – in mindere mate – IIa sneller worden geneutraliseerd; dit remt de fibrinevorming.
- Bij zwangere vrouwen of patiënten met morbide obesitas of massaal oedeem die een LMWH gebruiken kande anti-Xa-activiteit te laag zijn.
- Bij patiënten met een nierfunctiestoornis of morbide obesitas die een LMWH gebruiken kan de anti-Xa-activiteit verhoogd zijn.
- De uitslag van een anti-Xa-bepaling kan fout-verlaagd zijn, bijvoorbeeld door hyperbilirubinemie, hemolyse of lipemie.
- Een anti-Xa-test waarbij antitrombine wordt toegevoegd kan een fout-verlaagde uitslag geven bij patiënten met een lage antitrombine-activiteit, zoals neonaten of patiënten met antitrombinedeficiëntie.
- Meet de anti-Xa-activiteit bij LMWH-gebruik alleen bij twijfel over onder- of overdosering.