

Nadroparine gebruik bij ernstig zieke patiënten op de ICU: een veilige en stabiele vorm van antistolling?

Gepubliceerd: 06-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat, door de wisselende en instabiele farmacokinetiek in kritisch zieke patiënten, de mate van antistolling met een standaard dosering nadroparine variabel en dus niet goed te voorspellen is. Tevens...

Ethische beoordeling	-
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33800

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nadroparine een veilige en stabiele vorm van antistolling?

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

bloedingsneiging, hemostase

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Centrum Alkmaar

Overige ondersteuning: Foreest Instituut Alkmaar

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-Xa activiteit, intensive care unit, klaring, nadroparine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Anti-Xa activiteit

Secundaire uitkomstmaten

Aantal bloedingen

Aantal tromboses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kritisch zieke patiënten op een intensive care unit (ICU) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van veneuze trombo-embolieën (VTE). Zonder tromboseprofylaxe varieert de incidentie van VTE tussen de 22% en 80% in de verschillende patiënten categorieën. Het gebruik van een lage dosis laagmoleculair heparine (LMWH) verlaagt in deze groep het risico op het ontwikkelen van VTE met 50%.

Het voordeel van LMWH is het gebruikersgemak. Studies bij voornamelijk niet kritisch zieke patiënten hebben aangetoond dat een standaard dosering LMWH geassocieerd is met een zeer stabiele dosis-response curve. Derhalve wordt dagelijkse laboratorium monitoring middels anti-Xa activiteit niet noodzakelijk geacht. Wel zijn er een aantal studies gepubliceerd die een verhoogde bleedingsneiging hebben aangetoond bij dialysepatiënten die LMWH kregen. De rede voor deze bleedingsneiging is een sterk verhoogde anti-Xa activiteit die ontstaat door accumulatie van LMWH bij nierinsufficiëntie. De auteurs adviseren dan ook om bij deze groep patiënten alert te zijn en mogelijk zelfs het gebruik van LMWH te monitoren met behulp van anti-Xa activiteit.

Bij intensive care patiënten zijn de richtlijnen voor VTE profylaxe nog niet geheel uitgekristalliseerd. De noodzaak tot VTE profylaxe wordt onderschreven ondanks het feit dat de risicofactoren voor bleedingscomplicaties nog niet bekend zijn. Derhalve wordt geadviseerd dat de keuze van het soort profylaxe afhankelijk dient te zijn van de afweging van werkzaamheid en veiligheid voor de individuele patiënt. Echter bij intensive care patiënten is de keuze en dosering van een geneesmiddel vaak een moeilijke zaak gezien de zeer wisselende farmacokinetiek. Zeker in de acute fase is de circulatie sterk gecompromiteerd

en fluctueert de nierfunctie per uur. Bijvoorbeeld, Dörffler-Melly et al hebben aangetoond dat vasoactieve medicamenten die gebruikt worden om de circulatie te optimaliseren de anti-Xa activiteit beïnvloeden. Tevens hebben kritisch zieke patiënten een significant lagere anti-Xa activiteit na een eenmalige subcutane dosis enoxaparin in vergelijking met niet kritisch zieke patiënten. Of een verandering van glomerulaire filtratie snelheid (GFR) in kritisch zieke patiënten ook de anti-Xa activiteit beïnvloed is nog niet duidelijk. Wel is duidelijk dat intensive care patiënten een verhoogd risico op VTE en bloedingscomplicaties hebben en lijkt onderdosering of accumulatie van LMWH ongewenst.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat, door de wisselende en instabiele farmacokinetiek in kritisch zieke patiënten, de mate van antistolling met een standaard dosering nadroparine variabel en dus niet goed te voorspellen is. Tevens willen wij onderzoeken in hoeverre circulatie en GFR de anti-Xa activiteit beïnvloeden en welke complicaties zich voordoen. Uiteindelijk hopen wij met de uitkomst van dit onderzoek een uitspraak te doen over onze hypothese dat het noodzakelijk is om in kritisch zieke patiënten het gebruik van LMWH dagelijks te monitoren met anti-Xa activiteit.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een prospectief cohort onderzoek. Alle patiënten die worden opgenomen op de afdeling intensive care en voldoen aan de in- en exclusie criteria zullen worden geïnccludeerd. De patiënt zal in de studie geïnccludeerd blijven zolang er nadroparine wordt voorgeschreven en zolang de patiënt op de ICU opgenomen ligt. Nierinsufficiëntie wordt gedefinieerd als een glomerulaire filtratie snelheid (eGFR) van ≤ 30 ml/min.

Inclusiecriteria:

1. een patiënt ouder dan 18 jaar, die opgenomen wordt op de ICU met een verwachte opnameduur van meer dan 48 uur.
2. een patiënt die een profylactische of therapeutische dosering nadroparine krijgt toegediend.

Exclusiecriteria:

1. trombocytopenie (≤ 30)
2. heparin induced trombocytopenia and trombose (HITT)
3. verhoogde bloedingsneiging waarbij er een contraïndicatie bestaat voor het geven van nadroparine
4. gebruik van ongefractioneerde heparine behoudens tijdens de dialyse
5. zwangerschap

De volgende data van de patiënten zullen bij inclusie worden genoteerd:

1. patiëntgegevens (leeftijd, geslacht, lengte, gewicht)
2. medische voorgeschiedenis
3. opname indicatie
4. APACHE
5. medicatie gebruik bij opname
6. lichamelijk onderzoek en vitale parameters (HF, RR, T)
7. laboratoriumwaarden: Hb/Ht, T, APTT, PT, fibrinogeen, d-dimeren, anti-Xa activiteit, kreatinine, ureum, eGFR, bilirubine, albumine, immature platelet fraction, reticulocyten, zinc protho porfyrin (ZPP), neutrofiele granulocyten, Neut-X, CRP,

De volgende data van de patiënten zullen na inclusie dagelijks worden genoteerd:

1. medicatie m.n. inotropica en bloedverdunners (bv. ascal, plavix, NSAIDS enz)
2. lichamelijk onderzoek: gewicht, verhoogde bloedingsneiging (neusbloeding, bloedverlies vanuit lijnen, hematomen, hematurie, bloed in maag, bloed bij bronchiaaltoilet, retroperitoneaal hematoom). Tromboseneiging (DVT, longembolie, gestolde lijnen), temperatuur
3. laboratoriumwaarden: Hb/Ht, T, APTT, PT, fibrinogeen, d-dimeren, anti-Xa activiteit, kreatinine, ureum, eGFR, bilirubine, albumine, immature platelet fraction, reticulocyten, zinc protho porfyrin (ZPP), neutrofiele granulocyten, Neut-X, CRP
4. hoeveelheid bloedtransfusies, FFP*s, trombocyteneenheden.
5. Dialyse (CVVH of IHD en wel/niet fragmin of heparine).
6. SOFA score (inclusief de P/F ratio en GCS)

Medicatie:

Nadroparine is een laagmoleculair heparine met zwakkere antifactor IIa-activiteit en sterkere antifactor Xa-activiteit. Het indicatiegebied omvat zowel profylaxe van trombo-embolische aandoeningen als therapeutische antistolling bij bijvoorbeeld longembolieën, ritmestoornissen of angina pectoris.

Anti-Xa activiteit:

De anti-Xa activiteit zal dagelijks worden bepaald. Bij profylactische dosering zal de nadroparine dosering 1 dd om 18.00 uur worden gegeven en op dag één en dag drie zal 2, 4, 6, 8, 12, 16 en 24 uur na de gift de anti-Xa activiteit worden afgenomen en voor de eerste gift op dag één. Op alle andere dagen zal het na 4,12 en 24 uur zijn. Bij therapeutische dosering zal de nadroparine dosering 2 dd om 6.00 en 18.00 uur worden gegeven en op dag één en dag drie 2, 4, 6, 8 en 12, 16 en 24 uur na de avond gift zal de anti-Xa activiteit worden afgenomen en op dag één voor de eerste gift. Op alle andere dagen zal dat 4,12,24 uur na de avond gift zijn.

Standaard dosering Nadroparine:

1. profylactisch: < 80 kg: 1 dd 2850 IE sc, >= 80 kg: 1 dd 3800 IE sc
2. therapeutisch: <= 50 kg: 2 dd 3800 IE sc, 50-80 kg: 2 dd 5700 IE sc, >= 80 kg:

2 dd 7600 IE sc

Normaalwaarden anti-Xa activiteit:

Een peak anti-Xa activiteit op Cmax (Tmax = 4 uur) tussen de 0.2 - 0.4 IU/ml wordt als effectief en veilig beschouwd. Een stabiele mate van antistolling wordt derhalve gedefinieerd als een mate van antistolling waarbij de peak anti-Xa activiteit over de tijd tussen de 0.2 - 0.4 blijft.

Bij een therapeutische (2 dd) dosering nadroparine wordt een anti-Xa activiteit op Cmin (Tmin = 12 uur) van ≤ 0.1 IU/ml beschouwd als niet-therapeutisch en een anti-Xa activiteit van ≥ 0.4 IU/ml beschouwd als accumulatie.

De area under the curve (AUC) bij een profylactische dosering nadroparine is tussen de 4 - 6 IU/uur/ml en bij een therapeutische dosering nadroparine tussen de 7-9 IU/uur/ml.

Methode van bepaling: de anti-Xa bepaling wordt opgezet op de ACL TOP stollingsanalyzer (firma IL) in de Labotheek. De gebruikte methode is gebaseerd op remming van Factor Xa, gevolgd door de omzetting van chromogeen substraat door rest Xa. De bepaling zal 1x/ week verricht worden nadat de samples ingevroren geweest zijn.

Statistiek:

Het zal een prospectief cohort onderzoek betreffen patiënten met een therapeutische dosis en een profylactische dosis nadroparine. Per patiënt zullen er 6 afnamen (17 ml) per dag plaatsvinden voor de anti-Xa activiteit. Na de eerste 60 patiënten zal er een interim analyse plaatsvinden.

Verdere statistische verwerking:

Nominale variabelen m.b.t. subgroepen worden geanalyseerd met de Chi-kwadraattoets. Ordinale variabelen m.b.t. subgroepen worden geanalyseerd met de Mann-Whitney-toets of de Kruskal-Wallis-toets. Interval/ratio variabelen m.b.t. subgroepen worden geanalyseerd met de T-toets of ANOVA. Vergelijking van variabelen onderling (afhankelijk van het schalingsniveau) vindt plaats met behulp van de Chi-kwadraattoets, de gepaarde T-toets, de toets van Wilcoxon, de toets van Friedman en de correlatiecoëfficiënten van Pearson en Spearman. Logistische en/of lineaire regressie wordt gebruikt als multivariate techniek om de uitkomstvariabelen te relateren aan achtergrondvariabelen. Beschrijving van nominale en ordinale variabelen vindt plaats m.b.v. frequentietabellen, modus en mediaan. Interval/ratio variabelen worden beschreven in termen van gemiddelden, standaarddeviatie en betrouwbaarheidsintervallen. Indien nodig wordt gebruik gemaakt van de Odds ratio en relative risks.

Inschatting van belasting en risico

De anti-Xa activiteit zal dagelijks worden bepaald. Bij profylactische dosering zal de nadroparine dosering 1 dd om 18.00 uur worden gegeven en op dag één en dag drie zal 2, 4, 6, 8, 12, 16 en 24 uur na de gift de anti-Xa activiteit

worden afgenomen en voor de eerste gift op dag één. Op alle andere dagen zal het na 4,12 en 24 uur zijn. Bij therapeutische dosering zal de nadroparine dosering 2 dd om 6.00 en 18.00 uur worden gegeven en op dag één en dag drie 2, 4, 6, 8 en 12, 16 en 24 uur na de avond gift zal de anti-Xa activiteit worden afgenomen en op dag één voor de eerste gift. Op alle andere dagen zal dat 4,12,24 uur na de avond gift zijn. In totaal zal er 67 ml bloed uit de arterie lijn afgenomen worden en worden er gemiddeld over de vijf dagen 24 afnames verricht.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Centrum Alkmaar

Wilhelminalaan 12
1815JD
Nederland

Wetenschappelijk

Medisch Centrum Alkmaar

Wilhelminalaan 12
1815JD
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een patient ouder dan 18 jaar, die opgenomen is op de ICU met een verwachte opname duur van meer dan 48 uur.
2. Een patient die een profylactische of een therapeutische dosering nadroparine krijgt toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. trombocytopenie (≤ 30)
2. heparin induced trombocytopenia and trombose (HITT)
3. verhoogde bloedingsneiging waarbij er een contraïndicatie bestaat voor het geven van nadroparine
4. gebruik van ongefractioneerde heparine behoudens tijdens de dialyse
5. zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 19-07-2009

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL25308.094.08