

Morbide obesitas: heparine

7059

aPTT = activated partial thromboplastin time, E = eenheden, UFH = ongefractioneerde heparine, IBW = ideaal lichaamsgewicht, VTE = veneuze trombo-embolie

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Floroff CK ea. Higher maximum doses and infusion rates compared with standard unfractionated heparin therapy are associated with adequate anticoagulation without increased bleeding in both obese and nonobese patients with cardiovascular indications. Pharmacotherapy 2017;37:393-400.	3	n = 197 (gewicht 60-120 kg) Verdeeld in 4 BMI-klassen BMI < 24,9 kg/m ² BMI 25-29,9 kg/m ² BMI 30-39,9 kg/m ² BMI ≥ 40kg/m ²	Retrospectieve cohortstudie. 197 patiënten die ≥ 6 uur UFH per continue infusie kregen voor cardiale indicaties, verdeeld in twee groepen: <u>Standaarddos (SD) (n = 71):</u> Bolus UFH 60 E/kg (max. 4000 E) gevolgd door infusie 12 E/kg/uur (of max. 1.000 E/uur) <u>Agressieve therapie (AT) (n = 126):</u> Bolus UFH 60 E/kg (max. 10.000 E) gevolgd door infusie 12 E/kg/uur (of max. 2.250 E/uur) Gekeken werd naar het aantal patiënten dat therapeutische aPTT bereikte binnen 6 uur met SD en AT. Bij SD waren dit 8 patiënten, bij AT 29 patiënten (p). Per gewichtscategorie: < 60 kg: SD 0 p, AT 3 p 60 – 79 kg: SD 4 p, 6 p 80-99 kg: SD 1 p, AT 14 p 100-120 kg: SD 1 p, AT 5 p > 120 kg: SD 2 p, AT 1 p BMI < 24,9 kg/m ² : SD 3 p, AT 8 p BMI 25-29,9 en 30-39,9 kg/m ² : SD 2 p, AT 10 p BMI ≥ 40 kg/m ² : SD 1 p, AT 1 p Patiënten met gewicht tussen 100-120 kg hadden significant meer initiële bolusdoses UFH nodig bij SD-therapie (31%) dan bij AT (16%) In beide groepen zijn geen bloedingen gemeld.	Therapeutisch Indicatie: therapeutische antistolling bij non-STEMI-myocardiinfarct, instabiele angina pectoris, atriumfibrilleren en enkele overige indicaties. Auteurs: - vertraging in of het niet bereiken van therapeutisch antistollingseffect was het meest uitgesproken bij obese patiënten die SD kregen. -range gewicht per BMI-klasse niet gegeven. -alleen aPTT-waarden zijn mogelijk niet geschikt om klinische uitkomsten te voorspellen ► GIC: Alleen in de groep 80 – 99 kg werd met AT een significant hoger aantal patiënten met een therapeutische aPTT na 6 uur gezien. ► GIC: SD komt overeen met ESC-richtlijn STEMI bij patiënten die trombolytica krijgen of die geen andere vorm van reperfusie therapie krijgen.
Wang TF ea. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in	3	n= 9241 BMI < 40 kg/m ² (n=5313)	Retrospectieve cohortstudie 2369 patiënten met BMI ≥ 40 kg/m ² kregen standaarddos (SD) tromboprofylaxe :	Profylaxe Indicatie: tromboprofylaxe met heparine en enoxaparine bij intramurale patiënten

morbidly obese inpatients. Thromb Haemost 2014;111:88-93.		BMI ≥ 40 kg/m² (n=3928)	Heparine 5000 E 2-3x per dag of enoxaparine 40 mg 1x per dag 1559 patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² kregen hoge dosis (HD) tromboprofylaxe: heparine 7500 E 3x per dag of enoxaparine 40 mg 2x per dag HD-profylaxe halveerde bij morbide obese patiënten het risico op symptomatische VTE (OR 0,52, 95% BI 0,27-1,00): -percentage VTE 1,48% 35/2369) bij SD, bij HD percentage VTE 0,77% (12/1559) Bloedingen traden op bij 8,44% (n = 200) van de patiënten die SD kregen en bij 7,18% (n = 112) van de patiënten die HD kregen (OR 0,84, 95%BI 0,66-1,07).	Auteurs: HD-profylaxe was effectiever bij een hoge BMI in het voorkomen van VTE (p = 0,047) HD (heparine 7500 E 3x per dag of enoxaparine 40 mg 2x per dag) wordt aanbevolen bij BMI ≥ 40 kg/m² en gewicht > 100 kg Het risico op bloedingen was niet verhoogd bij HD-tromboprofylaxe. ► GIC: auteurs hebben niet gekeken naar effecten van HD heparine en enoxaparine afzonderlijk.
Gerlach AT ea. Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. Int J Crit Illn Inj Sci. 2013;3:195-9.	3	n = 62 BMI 24,2 $\pm$ 2,3 kg/m² (67 kg $\pm$ 12,2) (n = 21) BMI 34,1 $\pm$ 3,1 kg/m² (93,5 kg $\pm$ 14,7) (n = 21) BMI 55,3 $\pm$ 13,7 kg/m² (160,3 kg $\pm$ 37,9) (n = 20)	Retrospectieve studie 62 patiënten die > 24 uur UFH per continue intraveneuze infusie kregen op intensive care Standaarddosering niet-obese: 16 E/kg/uur obese/morbide obese: 12 E/kg/uur <u>Bereiken therapeutische aPTT</u> Op het moment van bereiken van eerste therapeutische aPTT waren gemiddelde doses UFH significant hoger bij obese patiënten (p < 0,001): -niet-obese: 878 $\pm$ 341 E/uur -obese: 1051 $\pm$ 347 E/uur -morbide obese: 2007 $\pm$ 648 E/uur Na correctie voor gewicht a.d.h.v. IBW bleven deze verschillen in doses significant (p < 0,001): -niet-obese: 14,3 $\pm$ 4,8 E/kg/uur -obese: 18,0 $\pm$ 5,9 E/kg/uur -morbide obese: 30,1 $\pm$ 8,4 E/kg/uur Na correctie voor gewicht a.d.h.v. werkelijk lichaamsgewicht verschillen in	Therapeutisch GIC: indicatie niet duidelijk beschreven Auteurs: bij morbide obese kritisch zieke patiënten is op basis van het IBW een hogere totale infusiesnelheid (E/uur) nodig om de eerste therapeutische aPTT te bereiken. Dat is te verwachten omdat heparinedosering afhangt van het totaal bloedvolume dat is toegenomen bij obesitas. Uitgaande van het werkelijke lichaamsgewicht is er geen verschil in de dosis die nodig is om de eerste therapeutische aPTT te bereiken. Daarom is besloten om de continue intraveneuze toediening van heparines te baseren op werkelijk lichaamsgewicht op basis van het in deze studie gebruikte protocol: -initiële heparinedosis van 16 E/kg/uur bij niet-obese -initiële heparinedosis van 12 E/kg/uur bij obese en morbide obese ► GIC: (Morbide) obese patiënten op intensive care hebben op basis van werkelijk lichaamsgewicht een lagere

			doses niet meer significant ($p = 0,35$): -niet-obesen: $13,5 \pm 4,0$ E/kg/uur -obesen: $11,7 \pm 4,5$ E/kg/uur -morbide obesen: $12,5 \pm 2,9$ E/kg/uur <u>Invloed gewicht op UFH-dosering voor bereiken steady state.</u> Op moment van bereiken steady state waren gemiddelde UFH-doseringen significant verschillend tussen de groepen ($p < 0,001$): -niet-obesen: 1106 ± 447 E/uur -obesen: 1023 ± 401 E/uur -morbide obesen: 1915 ± 594 E/uur Gecorrigeerd voor ideaal lichaamsgewicht was dit vergelijkbaar statistisch significant ($p < 0,001$): -niet-obesen: $18,1 \pm 7,6$ E/kg/uur -obesen: $17,7 \pm 7,0$ E/kg/uur -morbide obesen: $29,0 \pm 7,0$ E/kg/uur Correctie voor werkelijk lichaamsgewicht loste het verschil in doseringen voor het bereiken van de steady state niet op ($p = 0,01$): -niet-obesen: $16,3 \pm 5,3$ E/kg/uur -obesen $11,6 \pm 5,5$ E/kg/uur - morbide obesen $11,1 \pm 1,2$ E/kg/uur	dosering UFH nodig dan niet-obese patiënten op IC ► GIC: de standaarddosering van 16 E/kg/uur wordt niet in NL toegepast: 12 E/kg/uur wel.
Riney JN ea. Identifying optimal initial infusion rates for unfractionated heparin in morbidly obese patients. Ann Pharmacother 2010;44:1141-51.	3	N=273 BMI ≥ 40 kg/m² BMI $48,2 \pm 8,1$ kg/m² Gewicht $141,3 \pm 32,1$ kg (n=94) BMI 25-39,9 kg/m² BMI $30,5 \pm 3,9$ kg/m² gewicht $89,2 \pm 15,6$ kg	<u>Prospectieve, observationele cohortstudie.</u> Patiënten met morbide obesitas die tenminste 24 uur met een continue UFH infusie zijn behandeld zijn vergeleken met patiënten met een lagere BMI. <u>Bolusdoseringen</u> BMI ≥ 40 kg/m² : $38,9 \pm 21,2$ E/kg BMI 25-39,9 kg/m² : $47,0 \pm 11,4$ E/kg BMI < 25 kg/m² : $54,9 \pm 11,8$ E/kg $P=0,008$ Er werd geen significant verband gevonden tussen benodigde infusiesnelheid of tijd tot therapeutische aPTT bij patiënten die een bolus	Therapeutisch Indicaties: therapeutische behandeling VTE, atriumfibrilleren, acuut coronair syndroom, vervanging hartklep en overig. -Naast de dosering van de eerste bolus en de infusiesnelheid geen informatie over de dosering bekend -Morbide obesen hebben voor het bereiken van therapeutische antistolling lagere UHF-infusiesnelheden per kilogram lichaamsgewicht nodig in vergelijking met patiënten met een lagere BMI. -Niet duidelijk welke factoren het bleedingsrisico verhogen vanwege het kleine aantal bleedingsgevallen en het

		(n=92) BMI < 25 kg/m² BMI 21,3 ± 2,5 kg/m² gewicht 61,8 ± 10,7 kg (n=87)	voorafgaand aan de infusie kregen. <u>Hogere initiële infusiesnelheden (per kg werkelijk lichaamsgewicht) voorgeschreven bij morbide obesitas dan bij obesitas/overgewicht en normaal/ondergewicht (verschil niet significant):</u> BMI ≥ 40 kg/m² : 14,0 ± 1,9 E/kg/uur BMI 25-39,9 kg/m² : 13,6 ± 1,5 E/kg/uur BMI < 25 kg/m² : 13,5 ± 1,4 E/kg/uur P=0,113 <u>Statistisch significant verschil in infusiesnelheid die nodig is om eerste therapeutische aPTT te bereiken:</u> BMI ≥ 40 kg/m²: 11,5 E/kg/uur BMI 25-39,9 kg/m²: 12,5 E/kg/uur BMI < 25 kg/m²: 13,5 E/kg/uur P=0,001 <u>Dit gold ook voor het bereiken van de 2^e opeenvolgende therapeutische aPTT:</u> BMI ≥ 40 kg/m²: 11,5 E/kg/uur BMI 25-39,9 kg/m²: 12,7 E/kg/uur BMI < 25 kg/m²: 13 E/kg/uur P=0,016 In totaal waren er 5 klinisch significante bloedingsepisodes bij BMI ≥ 40 kg/m² (5,3%), 2 bij BMI 25-39,9 kg/m² (2,2%) en 3 bij BMI < 25 kg/m² (3,4%). Bij slechts 1 patiënt was sprake van een suprathérapeutische spiegel.	ontbreken van een verband tussen bloedingen en suprathérapeutische spiegels. -Uit studieresultaten kan niet worden geconcludeerd of BMI effect heeft op de benodigde bolusdosis ► GIC: gewichtsklasse niet aangegeven bij 1 patiënt met suprathérapeutische spiegel en bloeding. ► GIC: conclusie dat lagere infusiesnelheden per kg nodig zijn bij morbide obesitas. De genoemde infusiesnelheid van 11,5 E/kg/uur ligt dicht bij de gebruikelijke snelheid bij STEMI van 12 E/kg/uur.
Bauer SR ea. Effect of body mass index on bleeding frequency and activated partial thromboplastin time in weight-based dosing of unfractionated heparin: a retrospective cohort study. Mayo Clin Proc. 2009;84:1073-8.	3	n= 1054 BMI 15,9-25,9 kg/m² (n=262) BMI 26,0-29,4 kg/m² (n=266) BMI 29,5-34,2 kg/m² (n=262)	1054 patiënten die een intraveneuze bolusinjectie van 60 E/kg plus een continu intraveneuze infusie van 12 E/kg/h kregen. Patiënten hadden hartaandoeningen. aPTT gemeten 6 uur na start UFH. Geen statistisch significant verschil in BMI tussen patiënten die wel of niet in de therapeutische aPTT-range zaten (p=0,50) Geen statistisch significant verschil in bloedingsfrequentie	Therapeutisch Indicatie: therapeutische behandeling hartaandoeningen Auteurs: Geen begrensde (capped) dosering gebruikt. BMI was geen significante voorspeller van therapeutische aPTT-waarde bij logistische regressie-analyse, wel bij multivariate analyse. Geen verhoogd bloedingsrisico bij obese patiënten die UFH

		BMI 34,3 - 64,4 kg/m² (n=264) (geen gewicht gegeven)	tussen obese (4,5%) en niet-obese (5,7%) groepen (p=0,39)	zonder begrensde (capped) dosering gebruikten gevonden Aanbeveling: UFH doseren op basis van werkelijk lichaamsgewicht zonder afkapwaarde voor de dosering van de bolusinjectie of de dosering van de initiële infusie bij patiënten die geen ander antitromboticum gebruiken of die warfarine gebruiken. ► GIC: deze aanbeveling komt overeen met AT in Floroff et al 2017 (waar weinig meerwaarde van AT wordt gezien).
Barletta JF ea. Limitations of a standardized weight-based nomogram for heparin dosing in patients with morbid obesity. Surg Obes Relat Dis 2008;4:748-53.	3	n = 101 BMI 52,2 ± 12,1 kg/m² Gewicht 151 ± 43 kg (n = 38) BMI 31 ± 5,7 kg/m² Gewicht 97 ± 25 kg (n = 63)	Alle patiënten kregen een intraveneuze heparinedosis volgens een nomogram: 80 E/kg bolus gevolgd door infusie van 18 E/kg/uur. Gemiddelde werkelijke dosering bolus: -Morbide obesen: 70 ± 17 E/kg -Obesen: 79 ± 3 E/kg Gemiddelde initiële infusiesnelheid: -Morbide obesen: 17 ± 1,6 E/kg/uur -Obesen: 18 ± 0,5 E/kg/uur Bij morbid obese patiënten werden grotere aPTT-waarden waargenomen bij de eerste en de tweede meting dan bij niet-morbide obese patiënten: -Morbide obesen: Eerste aPTT (na 6 uur) 155 ± 37 sec Tweede aPTT (na 12 uur) 141 ± 45 sec -Niet-morbide obesen: Eerste aPTT (na 6 uur) 135 ± 144 sec Tweede aPTT (na 12 uur) 117 ± 45 sec Bij morbid obese was in de eerste 24 uur vaker een dosisaanpassing nodig (71%) dan bij niet morbid obese patiënten (50%, p = 0,041) Het percentage patiënten met een suprathérapeutische aPTT nam toe met toenemende BMI, vooral bij een BMI >30 kg/m². Dit gold alleen bij de tweede aPTT-meting. Toenemende BMI was een voorspellende factor voor suprathérapeutische aPTT-	Therapeutisch Indicatie: behandeling diep-veneuze trombose (44%) of longembolie (46%). Auteurs: deze studie toont hogere aPTT-waarden bij patiënten met morbid obesitas als de heparinedosis werd berekend met een standaarddoseringsnomogram op basis van het werkelijke gewicht (zonder een afkappunt voor de dosering). Doseren met een afkapwaarde zou een optie kunnen zijn bij patiënten met een BMI ≥ 40 kg/ m². - de relatie tussen verhoogde aPTT-waarden en bloeding kan met deze studie niet worden aangetoond, hoewel dit in de literatuur wel is aangetoond. Bij obese patiënten kan doseren van heparines op werkelijk lichaamsgewicht leiden tot overdosering en suprathérapeutisch effect. Dit komt doordat het Vd van heparine gelijk is aan het bloedvolume. Bij obesen is er naar verhouding meer vetweefsel aanwezig dan bij niet-obesen en de bloedflow naar vetweefsel is minder. Daardoor zal de heparinedistributie sterker samenhangen met de vetvrije massa dan het totale lichaamsgewicht. ► GIC: de genoemde doseringen zijn hoger dan gebruikelijk in NL en er wordt geen afkapwaarde genoemd.

			waarden: OR 1,06; 95%BI 1,02-1,1). 4 (niet-morbide obese) patiënten kregen een bloeding tijdens de evaluatieperiode, bij slechts 2 van hen was de aPTT suprathérapeutisch.	
Shepherd MF ea. Unfractionated heparin infusion for thromboprophylaxis in highest risk gastric bypass surgery. Obes Surg 2004;14:601-5.	2	n = 19 BMI: 47,6 (37,4-74,1) kg/m² gewicht 136 kg (99-192 kg)	Anti-Xa-spiegel binnen de grenzen (0,15-0,20 E/ml) bij 17 van de 19 hoogrisicopatiënten die op de dag voor een gastric bypass-operatie profylactisch UFH per continue, intraveneuze infusie kregen (gem doses: 7,9 eenheden/kg/h (6,0-9,6); 1068 eenheden/uur (755-1434) -deze infusie werd gecontinueerd tijdens de operatie en daarna tot ontslag of tot omzetting in subcutane toediening. -Startdosering en infusiesnelheid werden berekend o.b.v. protocol a.d.h.v. geslacht, lengte, gewicht en leeftijd. Anti-Xa-spiegels pre- en postoperatief gemeten. -Een regressiemodel waarin het geschatte bloedvolume en leeftijd werden meegenomen voorspelde de juiste startdosering beter dan alleen werkelijk gewicht. Het bloedvolume werd geschat aan de hand van geslacht, lengte en gewicht. -Er traden geen grote bloedingen op, 2 patiënten hadden hemorragische complicaties zonder ernstige gevolgen.	Profylactisch Auteurs: het in deze studie gebruikte protocol vermindert het risico op VTE succesvol zonder dat het risico op bloedingen vergroot is. ► GIC: protocol is ontwikkeld in studie hieronder (Shepherd 2003) en werd in deze studie gevalideerd bij hoog risico patiënten.
Shepherd MF ea. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. Obesity Surgery 2003; 13:249-253	2	n = 700 BMI 28 (14-71) kg/m² (25% patiënten BMI > 35 kg/m² gewicht 79 kg (34-193 kg)	-700 patiënten kregen na een gastric-bypassoperatie profylactisch subcutaan UFH volgens een doseringsprotocol op basis van lengte en gewicht dat eerst was getest bij 245 patiënten: elke 12 uur vanaf de avond na de operatie tot ontslag uit het ziekenhuis. -Uitgangspunt daarbij was het bereiken van een profylactische anti-Xa-spiegel van 0,11-0,24 E/l. -Met het protocol werd een initiële dosering berekend, waarna de dosering vervolgens werd aangepast op geleide van de anti-Xa-spiegels.	Profylactisch Auteurs: de agressievere dosering in deze studie heeft niet tot meer bloedingen geleid: 1% bloedingen komt overeen met percentages uit de literatuur. Deze studie toont niet aan of het protocol met agressievere behandeling het risico op trombo-embolie verlaagt. Het percentage trombo-embolie (0,4%) is echter op zijn minst vergelijkbaar met dat van andere grote patiëntstudies. Voor berekenen van de juiste dosering bleken lengte en gewicht niet van belang, mogelijk

			-De benodigde dosering bij deze 245 patiënten varieerde van 3.000-19.000 E (mediaan: 8.000 E) elke 12 uur en was daarmee veel hoger dan de gangbare 'fixed-dose' van 5.000 E 1x per 12 uur. -Geen van de 700 patiënten ontwikkelde na de operatie diep veneuze trombose, 3 patiënten (0,4%) ontwikkelden niet-fatale longembolie. Slechts 1% kreeg een majeure bloeding waarbij bloedtransfusie nodig was.	omdat de dikte van de vetlaag bij obesitas een dominante variabele is bij subcutane toediening van heparine.
--	--	--	---	--

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Lee YR, ea. Efficacy of standard dose unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese and non-morbidly obese critically ill patients. J Thromb Thrombolysis. 2017;44:386-91.	BMI ≥40 kg/m² BMI 47,75 ± 9,18 kg/m² gewicht 134,11 ± 31,55 kg (n = 243) BMI < 40 kg/m² BMI 27,15 ± 5,15 kg/m² gewicht 78,75 ± 18,07 kg (n = 2813, controle groep)	In totaal 3.056 patiënten op intensive care die de standaarddosering UFH (5000 E subcutaan 2 of 3x per dag) kregen <u>Primair eindpunt:</u> -Er was geen verschil in VTE-incidentie tussen de twee groepen. <u>Secundaire eindpunten:</u> -Bij stijgende BMI nam de VTE-incidentie toe. -Gem. dagelijkse dosis 111 E/kg/dag bij BMI ≥ 40 kg/m² en 181 E/kg/dag bij BMI < 40 kg/m² (p < 0,001). -Morbide obesen verbleven langer in het ziekenhuis (17 vs. 14 dagen, p = 0,016) en op de IC (10 vs. 8 dagen, p = 0,007) -Odds VTE nam toe met 1,026 voor elke 1-eenheid toename in BMI. -Bij BMI ≥ 40 kg/m² of gewicht ≥ 100 kg verhoogde kans op VTE bij mannen (OR 3,92) maar niet bij vrouwen. -VTE-incidentie verschilde niet significant tussen groep met BMI ≥ 40 kg/m² (n = 243) en groep met BMI < 40 kg/m² (n = 2016): 3,85 vs. 1,9% (p = 0,06) -VTE-incidentie verschilde niet significant tussen groep die 2x daags UFH kreeg (n = 856) en groep die 3x daags UFH kreeg (n = 2200): 1,8 vs. 2,4% (p = 0,339).	Indicatie: profylaxe VTE Auteurs: morbide obesitas was niet geassocieerd met een toename in VTE-incidentie. Bij een toenemende BMI nam het risico op VTE echter toe en ook de kans op een langer verblijf in het ziekenhuis. Morbide obesen kregen vaker 3x 5000 E UFH per dag dan patiënten met een BMI < 40 kg/m² (86% vs. 71%), wat de studieresultaten kan vertekenen. Per kg kregen morbide obesen minder UFH dan patiënten met een BMI < 40 kg/m².
Kothari SN ea. A comparison of thromboembolic and bleeding events following laparoscopic gastric bypass in patients treated with prophylactic regimens of unfractionated heparin or enoxaparin. Am J Surg 2007;194:709-11.	BMI heparine-groep: 47 ± 6,2 kg/m² (n=238) enoxaparinegroep: 48,7 ± 6 kg/m² (n=238)	Patiënten verdeeld in 2 groepen (beide n = 238): -1 groep kreeg preoperatief 40 mg enoxaparine 40 mg subcutaan, 40 mg subcutaan op dag 0 na de operatie en daarna 2x daags tot ontslag. -1 groep kreeg preoperatief UFH 5.000 E subcutaan, geen dosis op dag 0 na de operatie en daarna 5.000 E 3x per dag tot ontslag. -In beide groepen was de incidentie van DVT 0, in de heparinegroep trad 1 geval van longembolie op.	Profylactisch Auteurs:subcutaan heparine en enoxaparine zijn beide effectief in het voorkomen van tromboembolische gebeurtenissen na een gastric-bypassoperatie, maar in verband met het hoge bleedingsrisico bij enoxaparine gaat de voorkeur uit naar heparine.

		-In heparinegroep waren postoperatief 3 bloedtransfusies nodig, in de enoxaparinegroep 14.	
--	--	--	--

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

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	20 mei 2019