



Rapid Review

Dosierung von niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe bei Adipositas permagna

von Dr. Anna Glechner, Viktoria Titscher M.Sc., Dr. Gernot Wagner

http://www.ebminfo.at/thromboseprophylaxe_adipositas_permagna

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner, Titscher, Wagner, Dosierung von niedermolekularem Heparin zur Thromboseprophylaxe bei Adipositas permagna: Rapid Review. EbM Ärztinformationszentrum; Mai 2018. Available from:

http://www.ebminfo.at/thromboseprophylaxe_adipositas_permagna

Anfrage / PIKO-Frage

Welche Dosierung eines niedermolekularen Heparins (LMWH: Low-molecular-weight heparin) ist bei PatientInnen mit Adipositas permagna zur perioperativen Thromboseprophylaxe wirksam und sicher?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden zwei systematische Übersichtsarbeiten, die untersuchten, wie häufig Blutungen und Thrombosen bei PatientInnen mit Adipositas permagna auftraten, die eine perioperative Thrombose-propylaxe mit LMWH erhalten hatten (1, 2). In den Übersichtsarbeiten wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien (3, 4) und eine retrospektive Kohortenstudie (5) ausgewertet, die unterschiedliche Dosen von LMWH miteinander verglichen. Diese drei Studien haben wir für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen. Alle PatientInnen erhielten einen bariatrischen Eingriff.

Resultate

Enoxaparin:

Eine retrospektive Kohortenstudie mit 481 PatientInnen verglich die Gabe von 30 mg Enoxaparin mit 40 mg Enoxaparin.

- Es zeigte sich während sechs Monaten, dass eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder eine Lungenembolie unter Enoxaparin 30 mg öfter auftrat als unter 40 mg Enoxaparin (5,4 Prozent [5 von 92] vs. 0,5 Prozent [2 von 389]; RR [Relatives Risiko]: 10,57; 95% KI [Konfidenzintervall]: 2,08–53,63).
- In beiden Gruppen trat je eine schwere Blutung auf (Tabelle 1).

Nadroparin:

Ein RCT schloss 60 PatientInnen ein und verglich eine Standarddosis Nadroparin (0,6 ml oder 5700 IU [International Units]) mit 1 ml Nadroparin (9500 IU).

- Während sechs Monaten wurde keine Thrombose beobachtet.
- In der Gruppe mit der höheren LMWH-Dosis traten zwei schwere Blutungen auf, in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis gab es keine schwere Blutung (RR: 0,21; 95% KI: 0,01–4,26).

Parnaparin:

Die beste Evidenz stammt aus einem RCT mit 250 PatientInnen, in dem unterschiedliche Dosen von Parnaparin subkutan untersucht wurden. Ein Teil der PatientInnen erhielt eine Standarddosis von 4250 IU

Parnaparin pro Tag, der andere Teil eine Dosis von 6400 IU pro Tag (4). Die Studie dauerte drei Monate.

- In der Gruppe mit der Standarddosis erlitt eine Person eine nicht tödliche Lungenembolie, eine zweite Person eine asymptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose (1,5 Prozent: 2 von 131). In der Gruppe mit der höheren Dosis kam es zu einer symptomatischen proximalen Beinvenenthrombose (0,8 Prozent: 1 von 119; RR: 1,82; 95% KI: 0,17–19,78).

Auch schwere oder klinisch relevante Blutungen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig: 6 Prozent (8 von 131) vs. 5 Prozent (6 von 119) (RR: 1,21; 95% KI: 0,43–3,39).

Stärke der Evidenz

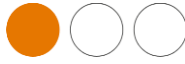


1 von 3 = **Niedrig**

- Thrombosen traten bei PatientInnen, die Enoxaparin 30 mg erhalten hatten, häufiger auf als mit Enoxaparin 40 mg. Die Stärke der Evidenz dafür ist niedrig. Das Blutungsrisiko war bei beiden Dosierungen ähnlich. Die Stärke der Evidenz dafür ist unzureichend.
- Blutungen traten vereinzelt in der Gruppe mit der höheren Nadroparin-Dosis (1 ml Nadroparin [9500 IU]) auf, während bei 0,6 ml Nadroparin (5700 IU) keine Blutung auftrat. In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer Thrombose. Die Zahl der Personen, die an der Studie teilnahmen, war gering. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse ist niedrig.
- Personen mit einer Standarddosis von 4250 IU Parnaparin erlitten ähnlich häufig Thrombosen und Blutungen wie die Gruppe mit Parnaparin 6400 IU/Tag. Die Zahl der Ereignisse war zu gering, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Dosierungen festzustellen. Die Stärke der Evidenz ist deshalb niedrig.

Tabelle 1: Perioperative Thrombose-Prophylaxe bei Adipositas permagna

Studien röße Follow-Up	BMI kg/m ^{2a}	Risiko für Bias	Endpunkte	Ereignisraten der Studie (%)		Effekte		Stärke der Evidenz
				Niedrige Dosis	Höhere Dosis	Relatives Risiko (95% KI)	Risikodifferenz mit einer höheren Dosis	
Enoxaparin 30 mg vs. 40 mg								
1 retrospektive Kohortenstudie	50,4 bis 51,7	hoch ^b	TVT, Lungenembolie	5/92 (5,4%)	2/389 (0,5%)	RR 10,57 (2,08–53,63) ^{c,d}	5 mehr pro 100 (von 1 mehr bis 27 mehr)	
N=481			schwere Blutungen	1/92 (1,1%)	1/389 (0,3%)	RR 4,23 (0,27–66,98) ^{c,e}	1 mehr pro 100 (von 0 weniger bis 17 mehr)	
6 Monate								
Nadroparin 0,6 ml (5700 IU) vs. 1,0 ml (9500 IU)								
1 RCT (3)	48,6 bis 48,8	unklar ^f	TVT, Lungenembolie	0/30 (0%)	0/30 (0%)	RR 1,0 (0,02–48,83) ^{c,e}	0 weniger pro 100	
N=60			schwere Blutungen	0/30 (0%)	2/30 (7%)	RR 0,21 (0,01–4,26) ^{c,e}	5 weniger pro 100 (von 7 weniger bis 22 mehr)	
6 Monate								
Parnaparin 0,6 ml (5700 IU) vs. 1,0 ml (9500 IU)								
1 RCT	44,2 bis 44,6	gering	TVT, Lungenembolie	2/131 (1,5%)	1/119 (0,8%)	RR 1,82 (0,17–19,78) ^{c,e}	1 mehr pro 100 (von 1 weniger bis 16 mehr)	

N=250			schwere Blutungen	8/131 (6,1%)	6/119 (5,0%)	RR 1,21 (0,43–3,39) ^{c,e}	1 mehr pro 100 (von 3 weniger bis 12 mehr)	
3 Monate								

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko, TVT: Tiefe Beinvenenthrombose

^a Mittelwert

^b Confounder nicht ausreichend berücksichtigt

^c Berechnet vom Ärztinformationszentrum

^d Hochstufung wegen des großen Effekts

^e Ergebnis ungenau, optimale Informationsgröße nicht erreicht

^f unklare Randomisierungsmethode



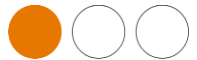
Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



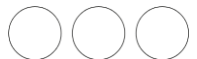
Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken von einer Informationsspezialistin recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Die Suche erfasste alle Studien bis 05.10.2017. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 wurde mit GRADEpro GDT erstellt: <https://grade.pro.org/>

Einleitung

Das Verteilungsvolumen von Heparin bei adipösen PatientInnen unterscheidet sich von nicht adipösen PatientInnen, da Fettgewebe ein geringeres Blutvolumen hat als mageres Gewebe. Daher steigt der Heparin-Dosierungsbedarf nicht linear mit dem Körpergewicht (6-8). Die optimale Dosierung von Heparin und niedermolekularen Heparinen bei Adipositas ist nicht gut untersucht, da die meisten Studien adipöse PatientInnen ausschließen (9). Fachleute empfehlen bei schwerer Adipositas aufgrund der variablen Absorption von niedermolekularem Heparin ein Anti-Xa-Monitoring (9, 10).

Resultate

Studien

Wir fanden zwei systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2014 und 2015, die untersuchten, wie wirksam und sicher unterschiedlichen Dosierungen von niedermolekularem Heparin sind, um bei PatientInnen nach bariatrischen Operationen Thrombosen zu verhindern (1, 2). Wir berücksichtigten die Ergebnisse von drei Studien aus den beiden systematischen Übersichtsarbeiten, die bei PatientInnen mit schwerer Adipositas eine niedrigere Dosis niedermolekulares Heparin mit einer höheren Dosis verglichen (3-5). Die drei Studien umfassten zwei randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) (3, 4) und eine retrospektive Beobachtungsstudie (5), die jeweils unterschiedliche niedermolekulare Heparine untersuchten: Enoxaparin, Nadroparin und Parnaparin. Alle drei Studien untersuchten überwiegend Frauen (78 bis 84 Prozent). Die Teilnehmenden waren 34 bis 44 Jahre alt.

Enoxaparin 30 mg vs. 40 mg

In einer retrospektiven Kohortenstudie erhielten 92 PatientInnen 30 mg Enoxaparin subkutan (Gruppe A), 389 PatientInnen erhielten eine Dosis von 40 mg (Gruppe B). Der BMI (Body Mass Index) lag im Schnitt zwischen 50 und 52 kg/m². Bei 97,5 Prozent der PatientInnen wurde eine Roux-Y-Magenbypass-Operation durchgeführt. Die

Enoxaparin-Dosis wurde zwei Stunden vor der Operation verabreicht sowie postoperativ alle zwölf Stunden bis zur Entlassung nach vier bis sechs Tagen. Die Ergebnisse der Studie haben ein hohes Risiko für eine Verzerrung (Bias-Risiko), da Faktoren, die einen Einfluss darauf haben könnten, ob ein höheres Thromboserisiko besteht, nicht ausreichend erfasst wurden. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass PatientInnen in einer der beiden Gruppen ein höheres Ausgangsrisiko hatten, eine Thrombose zu erleiden.

Es zeigte sich, dass während sechs Monaten mehr PatientInnen unter Enoxaparin 30 mg eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenembolie erlitten als PatientInnen mit der höheren Enoxaparin-Dosis (5,4 Prozent [5 von 92] vs. 0,5 Prozent [2 von 389]; RR: 10,57; KI: 2,08–53,63). PatientInnen mit vorangegangener TVT oder Lungenembolie oder mit einer Hyperkoagulopathie, die nach der Entlassung eine längere Behandlung mit niedermolekularen Heparinen benötigten, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. In beiden Gruppen trat je eine schwere Blutung auf (Tabelle 1). Eine Person, die Enoxaparin 30 mg erhielt, erlitt eine Blutung der gastrojejunalen Anastomose und benötigte Bluttransfusionen. In der Gruppe mit Enoxaparin 40 mg gab es einen Fall einer Blutung des Drains, die eine Revision erforderte.

Nadroparin 0,6 ml (5700 IU) vs. 1,0 ml (9500 IU)

Ein RCT schloss 60 PatientInnen mit einem BMI von etwa 49 kg/m² ein, die einen Roux-Y-Magenbypass erhalten hatten (3). Die PatientInnen bekamen als perioperative Thromboseprophylaxe entweder eine Standarddosis Nadroparin (0,6 ml oder 5700 IU [International Units]) oder 1 ml Nadroparin [9500 IU].

Die Dosis wurde einmalig präoperativ verabreicht sowie einmal täglich bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nach neun bis zehn Tagen. Das Bias-Risiko der Studie ist unklar, da die Methode der Randomisierung nicht beschrieben wurde. Während sechs Monaten trat in keiner der beiden Gruppen eine Thrombose auf. Bei zwei PatientInnen in der Gruppe mit der höheren LMWH-Dosis trat eine schwere Blutung auf, in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis gab es keine schwere Blutung (RR: 0,21; 95% KI: 0,01–4,26). Eine schwere Blutung wurde definiert als Hämoglobin-Abfall von mehr als zwei Gramm pro Deziliter oder Verabreichung von mehr als zwei Bluttransfusionen. Die Studie berichtet, dass keine weiteren Nebenwirkungen auftraten.

Parnaparin 4250 IU/Tag vs. 6400 IU/Tag

In einem RCT mit 250 PatientInnen wurde Parnaparin subkutan in der Standarddosis von 4250 IU/Tag (n=131) oder höher dosiert (6400 IU/Tag, n=119) als perioperative Thromboseprophylaxe verabreicht (4). Der BMI der Teilnehmenden lag im Schnitt zwischen 44 und 45 kg/m². Bei allen PatientInnen wurde eine bariatrische Operation durchgeführt. Die angewendeten Operationstechniken waren: laparoskopischer Magen-Bypass, laparoskopisches Magenband, biliopankreatische Diversion, Gastroplastik oder Schlauchmagen. Die erste Dosis wurde zwölf Stunden vor der Operation verabreicht, die zweite Dosis 24 Stunden später, eine weitere Dosis mindestens sechs Stunden nach dem Verschluss der Operationswunde, wenn eine ausreichende Blutstillung erreicht wurde. Danach wurden weitere subkutane Injektionen täglich einmal für durchschnittlich neun Tage (\pm

zwei Tage) verabreicht. Thrombose-Risikofaktoren wie beispielsweise vorangegangene tiefe Beinvenenthrombosen, Schlaganfälle, Rauchen oder die Einnahme von Kontrazeptiva waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Das Bias-Risiko der Studie ist gering. Die Teilnehmenden wurden drei Monate lang beobachtet.

Eine Thrombose oder Lungenembolie trat in beiden Gruppen selten auf. In der Gruppe unter der Standarddosis erlitten 1,5 Prozent (2 von 131) ein solches Ereignis: Eine Person hatte eine nicht tödliche Lungenembolie, ein andere Person eine asymptomatische distale tiefe Beinvenenthrombose. Unter der höheren Dosis kam es zu einem Fall einer symptomatischen proximalen Beinvenenthrombose (1 von 119; 0,8 Prozent). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR 1,82; 95% KI: 0,17–19,78). Auch schwere oder klinisch relevante Blutungen waren in beiden Gruppen ähnlich häufig, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. Bei 6 Prozent (8 von 131) der PatientInnen, die eine Standarddosis erhalten hatten, trat eine schwere oder klinisch relevante Blutung auf, im Vergleich zu 5 Prozent (6 von 119) bei höherer Dosierung (RR 1,21; 95% KI: 0,43–3,39). Als schwere Blutungen wurden definiert: tödliche Blutungen, Blutungen in lebenswichtige Organe (intrakraniell, intraspinal, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial, intraokular), Blutungen an der Operationsstelle, die eine erneute Operation erforderten, und Blutungen, die mit einer Reduktion des Hämoglobins von mindestens 2 g/dl oder mindestens zwei Bluttransfusionen verbunden waren. Offene Blutungen wurden als klinisch relevant definiert, auch wenn andere Kriterien für schwere Blutungen nicht zutrafen. In beiden Gruppen trat bei jeweils einer Person eine Thrombozytopenie auf, jedoch keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Während der dreimonatigen Studiendauer kam es zu keinen Todesfällen.

Suchstrategien

Pubmed 3.10.2017

Search	Query	Items found
#1	Search "Overweight"[Mesh]	180490
#2	Search overweight[tiab] OR obese[tiab] OR obesity[tiab] OR adipos*[tiab]	313041
#3	Search (#1 OR #2)	348597
#4	Search "Anticoagulants" [Pharmacological Action] OR "Anticoagulants"[Mesh]	206238
#5	Search Heparin[Mesh:NoExp]	52058
#6	Search "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]	11259
#7	Search low molecular weight heparin[tiab] OR LMWH[tiab]	10005
#8	Search Dalteparin[tiab] OR Enoxaparin[tiab] OR Nadroparin[tiab] OR tinzaparin[tiab]	4842
#9	Search #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4	209007
#10	Search "Embolism and Thrombosis"[Mesh]	199648
#11	Search "Partial Thromboplastin Time"[Mesh]	6205
#12	Search thromboembol*[tiab] OR Thrombos*[tiab] OR Thrombotic[tiab] OR thromboprophylaxis[tiab]	190175
#13	Search Partial Thromboplastin Time[tiab]	8879
#14	Search pulmonary embolism[tiab]	29374
#15	Search #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10	304461
#16	Search (#3 AND #9 AND #15)	693
#17	Search "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	4378228
#18	Search (#16 NOT #17)	688
#19	Search "Age Groups"[Mesh] NOT "Adult"[Mesh]	1704215
#20	Search (#18 NOT #19)	666
#21	Search (#20 AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))	583
#22	Search systematic[sb]	337300
#23	Search (#21 AND #22)	48
#24	Search randomized controlled trial[Publication Type] OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised [Title/Abstract]) AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])	493906
#25	Search (#21 AND #24)	39
#26	Search "Comparative Study" [Publication Type] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR cohort*[tiab] OR ((follow up[tiab] OR longitudinal[tiab] OR prospectiv*[tiab] OR retrospectiv*[tiab]) AND (control*[tiab] OR compared[tiab]))	3555991
#27	Search (#21 AND #26)	198
#28	Search (#23 OR #25 OR #27)	248

Cochrane Library 05.10.2017

ID	Search	Hits
#1	[mh Overweight]	11611
#2	(overweight or obese or obesity or adipos*):ti,ab,kw	27619
#3	#1 or #2	27619
#4	[mh Anticoagulants]	4774
#5	[mh Heparin]	4481
#6	("low molecular weight heparin" or LMWH):ti,ab,kw	2846
#7	heparin:ti,kw	8602

#8	(Dalteparin or Enoxaparin or Nadroparin or tinzaparin):ti,ab,kw	2435
#9	or #4-#8	12459
#10	#3 and #9	113
#11	[mh "Embolism and Thrombosis"]	6758
#12	[mh "Partial Thromboplastin Time"]	485
#13	(thromboembol* or Thrombos* or Thrombotic or thromboprophylaxis):ti,ab,kw	17984
#14	(Partial Thromboplastin Time):ti,ab,kw	1519
#15	pulmonary embolism:ti,ab,kw	2507
#16	(11-#15)	20705
#17	#10 and #16	74

Referenzen

1. Ikesaka R, Delluc A, Le Gal G, Carrier M. Efficacy and safety of weight-adjusted heparin prophylaxis for the prevention of acute venous thromboembolism among obese patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2014;133(4):682-7.
2. Bartlett MA, Mauck KF, Daniels PR. Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vascular health and risk management*. 2015;11:461-77.
3. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obesity surgery*. 2001;11(6):670-6.
4. Imberti D, Baldini E, Pierfranceschi MG, Nicolini A, Cartelli C, De Paoli M, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obesity surgery*. 2014;24(2):284-91.
5. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2002;12(1):19-24.
6. Myzienski AE, Lutz MF, Smythe MA. Unfractionated heparin dosing for venous thromboembolism in morbidly obese patients: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):324.
7. Schaefer DC, Hufnagle J, Williams L. Rapid heparin anticoagulation: use of a weight-based nomogram. *American family physician*. 1996;54(8):2517-21.
8. Bariatric surgery: Intensive care unit management of the complicated postoperative patient [Internet]. UpToDate. 2017. Available from: www.uptodate.com.
9. Nutescu EA, Spinler 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. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009;43(6):1064-83.
10. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):141s-59s.
11. Morrill AM, Ge D, Willett KC. Dosing of Target-Specific Oral Anticoagulants in Special Populations. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;49(9):1031-45.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am [Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie](#) der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.