

# La terapia e la prevenzione del TEV nel paziente obeso

**Davide Imberti  
CENTRO EMOSTASI E TROMBOSI  
Unità Operativa di Medicina Interna  
OSPEDALE “G. DA SALICETO”  
PIACENZA**

**Il sottoscritto *Imberti Davide***

**dichiara**

***di aver avuto negli ultimi due anni rapporti di consulenza con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:***

- ASPEN
- BAYER
- BOHERINGER INGELHEIM
- DAIICHI-SANKYO
- KEDRION
- PFIZER
- SANOFI AVENTIS

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

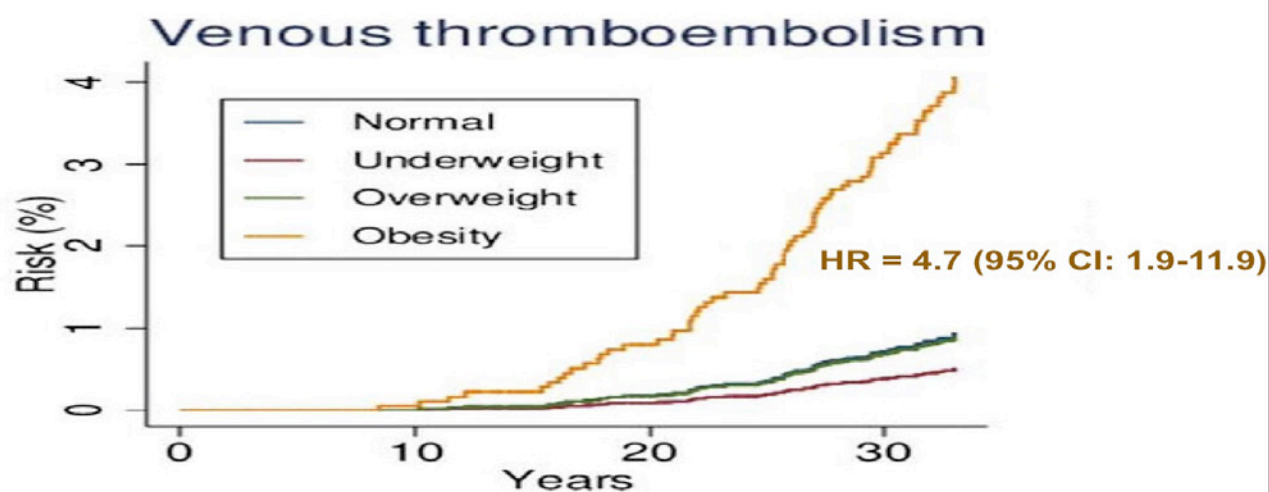
## Agenda

- **Obesità: un fattore di rischio per TEV**
- **Obesità: una sfida per un adeguato dosaggio degli anticoagulanti**
- **Prevenzione TEV**
- **Trattamento TEV**

3

### Obesity in young men and risk of VTE before 55 years of age: a Danish 33 years follow-up cohort study

6502 men born in 1955; 48% obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)



Schmidt, BMJ, 2013

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Association between cardiovascular risk factors and occurrence of VTE

The ARIC Study (n=15.340; mean follow-up 15.5 years)

BMI, Kg/m <sup>2</sup> *		HR	95% IC
< 25	Unprovoked	1,0	
	All	1,0	
25-29	Unprovoked	1.90	1.16 – 3.11
	All	<b>1.58</b>	1.20 – 2.09
30-34	Unprovoked	2.99	1.80 – 4.95
	All	<b>2.10</b>	1.57 – 2.82
≥ 35	Unprovoked	3.95	2.29 – 6.81
	All	<b>3.09</b>	2.26 - 4.23

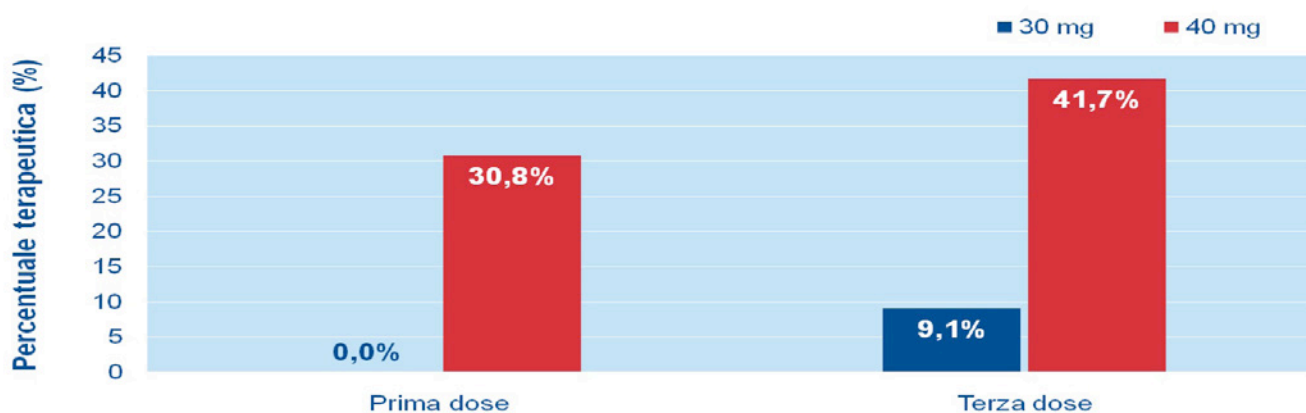
\* BMI and VTE risk:  $p_{\text{trend}} = < 0.0001$

Wattanakit, Thromb Haemost, 2012

## Pazienti obesi: considerazioni relative alla posologia della tromboprofilassi

- La somministrazione di un dose fissa standard di tromboprofilassi potrebbe risultare in un sottodosaggio
- La somministrazione di una dose superiore a quella standard potrebbe portare a un sovradosaggio
- I pazienti obesi devono ricevere un dosaggio fisso (standard/intermedio/terapeutico) oppure un dosaggio in base al peso corporeo?

## Percentuale di livelli anti-Xa terapeutici dopo somministrazione di 30 e 40 mg b.i.d. di enoxaparina in chirurgia bariatrica



**Conclusioni:** più della metà dei pazienti che hanno ricevuto 40 mg di enoxaparina ogni 12 ore non hanno raggiunto i livelli terapeutici

Rowan, Obes Surg, 2008

## Pharmacodynamics of LMWH in patients undergoing bariatric surgery: a randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX Study)

	Parnaparin 4.250 UI (n = 36)*	Parnaparin 6.400 UI (n = 30)**
T0	0,014 (0,00-0,82)	0,008 (0,00-0,123)
T4	0,198 (0,086-0,448)	0,428 (0,284-0,542)

\* Nel 91,4 % i livelli anti-Xa erano nel range (0,1-0,4 UI/mL)

\*\* Nel 83,3% i livelli anti-Xa erano maggiori di 0,4 UI/mL

Imberti, Th Res, 2009

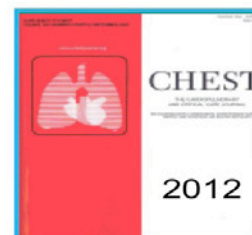
**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Raccomandazioni per il monitoraggio laboratoristico delle EBPM nei pazienti obesi

- Coagulation monitoring is not generally necessary, but some authorities suggest that monitoring be done in **obese** patients and in those with renal insufficiency



Garcia, Chest, 2012

## Dosaggio della attività anti-Xa nella profilassi con EBPM nel paziente obeso

- Correlazione tra livelli anti-Xa ed efficacia non dimostrata
- Correlazione tra i livelli anti-Xa e sicurezza non dimostrata
- Differente sensibilità tra i vari reagenti per il dosaggio della attività anti-Xa
- Test anti-Xa solitamente non disponibili nella pratica clinica
- Dati in letteratura non univoci

## Pulmonary embolism and deep vein thrombosis following bariatric surgery (National USA database, 2007-2009)

	Prevalence (n)	Prevalence (%)
PE only	4.500/508.230	0.9
DVT only	6.480/508.230	1.3
PE and DVT	10980/508.230	2.2

Stein, Obesity Surg, 2013

## Un confronto tra due diversi dosaggi di nadroparina in chirurgia bariatrica

	Nadroparina 5.700 UI o.d. (n=30)	Nadroparina 9.500 UI o.d. (n=30)
TEV totali	0	0
Emorragie maggiori	0	2 (6.6%)

Kalfarentzos, Obesity Surgery, 2001

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Un confronto tra due regimi profilattici di enoxaparina in chirurgia bariatrica

	Enoxaparina 3.000 UI b.i.d. (n=92)	Enoxaparina 4.000 UI b.i.d. (n=389)
TEV totali	5 (5,4%)	2 (0,4%) $p<0,01$
Emorragie maggiori	1 (1,1%)	1 (0,2%) $p<0,01$

Scholten, Obesity Surgery, 2002

## Efficacia e sicurezza di due diverse posologie di parnaparin in chirurgia bariatrica; studio randomizzato controllato (BAFLUX STUDY)

	Parnaparín 4.250 UI (n = 131)	Parnaparín 6.400 UI (n = 119)
TEV totali *	2 (1.5 %)	1 (0.8 %)
Emorragie maggiori e clinicamente rilevanti **	8 (6.1 %)	6 (5 %)

\* p = n.s.

\*\* p = n.s.

Imberti, Obesity Surgery, 2013

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Incidence of PE and major bleeding in patients receiving different regimens of pharmacological prophylaxis

	Symptomatic PE	Major bleeding, ISTH
Standard prophylactic regimen (UFH, LMWH) (12 studies)	0.5 % (12/3991)	<b>1 %</b> (25/2741)
Weight-adjusted LMWH (4 studies)	0.6 % (7/1328)	<b>1.6 %</b> (17/1328)

Becattini, Surg Ob Rel Dis, 2012

## Venous thromboembolism after laparoscopic bariatric surgery for morbid obesity: clinical burden and prevention

- “The rate of VTE after laparoscopic bariatric surgery seems to be relatively low with standard regimens for antithrombotic prophylaxis”
- “The incidence of major bleeding seems to increase using weight-adjusted doses of heparin with no advantage in terms of VTE reduction”

Becattini, Surg Ob Rel Dis, 2012



## Patients undergoing general and bariatric surgery



- For general and abdominal-pelvic surgery patients at high risk for VTE who are not at high risk for major bleeding complications, we recommend pharmacologic prophylaxis with LMWH (Grade 1B) or LDUH (Grade 1B) over no prophylaxis.
- For patients undergoing bariatric surgery we suggest prophylaxis with LMWH or UFH using higher dosage than non obese patients (Grade 2C).
- We suggest that mechanical prophylaxis with elastic stockings or IPC should be added to pharmacologic prophylaxis (Grade 2C) .

Gould, Chest, 2012

## Italian intersociety consensus statement on antithrombotic prophylaxis in hip and knee replacement and in femoral neck fracture surgery

Principio Attivo	Nome Commerciale	Dosaggio e tempo di somministrazione
<b>Enoxaparina</b>	<b>Clexane®</b>	<b>4000 U 10-12 ore prima dell' intervento, quindi 4000 U/die</b>
Nadroparina	Fraxiparina® Seleparina®	38 U/kg ogni 12 ore prima dell' intervento e 12 ore dopo, 38 U/kg ogni 24 ore nei tre giorni successivi l' intervento, incrementando quindi la dose a 57 U/kg/die
<b>Dalteparina</b>	<b>Fragmin®</b>	<b>5000 U 8-12 ore prima dell' intervento, quindi 5000 U/die</b> <b>2500 U 6-8 ore dopo l' intervento, quindi 5000 U/die</b>
<b>Bemiparina</b>	<b>Ivor®</b>	<b>3500 U 2 ore prima oppure 6 ore dopo l' intervento, quindi 3500 U/die</b>
<b>Parnaparina</b>	<b>Fluxum®</b>	<b>0,4 ml (4.250 UI anti-Xa) 12 ore prima dell' intervento, quindi</b> <b>0,4 ml (4.250 UI anti-Xa)/die</b>
<b>Reviparina</b>	<b>Clivarina®</b>	<b>0,6 ml (4.200 UI anti-Xa) 12 ore prima dell' intervento, quindi 0,6 ml (4.200 UI anti-Xa)/die</b>
<b>Fondaparinux</b>	<b>Arixtra</b>	<b>2.5 mg 6 ore dopo l' intervento</b>

Randelli, J Orthop Traumatolol, 2011

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

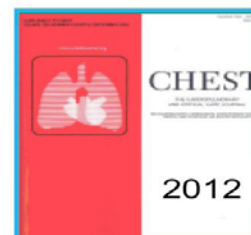
Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

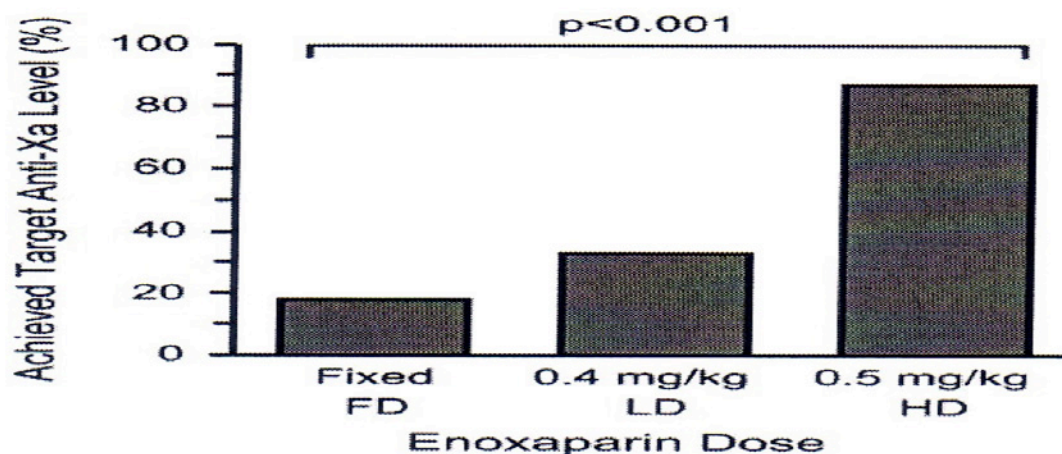
## Obesità: un fattore di rischio per TEV

### Padua score

Risk factors	Points
Active cancer	3
Previous EP or DVT	3
Reduced mobility	3
Already known thrombophilic conditions	3
Recent ( $\leq$ 1 month) trauma or surgery	2
Elderly age ( $\geq$ 70 years)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
<b>Obesity (BMI <math>\geq</math> 30)</b>	<b>1</b>
Ongoing hormonal treatment	1
High risk VTE is defined by cumulative score $\geq$ 4. For these patients the risk of DVT is 6.7%, non fatal PE 3.7 %, fatal PE 0.4%.	



## Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity



Freeman, Am J Haematol, 2012

**5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it**

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Efficacia della profilassi con EBPM nei pazienti obesi: analisi sottogruppi studio PREVENT

1.118 pazienti obesi	
	TEV importante
Dalteparina	2,8%
Placebo	4,3%
Rischio Relativo 0,64 (IC 95% 0,32-1,28)	

2.553 pazienti non obesi	
	TEV importante
Dalteparina	2,8%
Placebo	5,2%
Rischio Relativo 0,53 (IC 95% 0,34-0,82)	

Kucher, Arch Intern Med, 2005

## Gestione della TVP acuta

- Il trattamento del TEV acuto con un anticoagulante eparinico iniettabile prevede in genere una dose dipendente dal peso o dalla categoria di peso del paziente
- L'uso dell'ENF richiede il monitoraggio di laboratorio e l'aggiustamento della dose ed è associato al rischio di trombocitopenia indotta dall'eparina

**Pertanto, le linee guida ESC per la gestione della TVP acuta raccomandano:**

- EBPM
- Fondaparinux
- Anticoagulanti orali diretti

European Heart Journal (2017) 38, 1–14  
doi:10.1093/eurheartj/ehw003

**CURRENT OPINION**

**Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function**

Lucia Mazzolai<sup>1\*</sup>, Victor Aboyans<sup>2</sup>, Walter Ageno<sup>3</sup>, Giancarlo Agnelli<sup>4</sup>, Adriano Alatri<sup>5</sup>, Rupert Bauersachs<sup>6,7</sup>, Marjolain P.A. Brekelmans<sup>8</sup>, Harry R. Büller<sup>9</sup>, Antoine Elias<sup>8</sup>, Dominique Farge<sup>9</sup>, Stavros Konstantinides<sup>5,10</sup>, Gualtiero Palareti<sup>11</sup>, Paolo Prandoni<sup>12</sup>, Marc Righini<sup>13</sup>, Adam Torbicki<sup>14</sup>, Charalambos Vlachopoulos<sup>15</sup>, and Marianne Brodmann<sup>16</sup>

\*Division of Angiology, Heart and Vessel Department, Lucerne University Hospital, CH-3000 Lucerne, Switzerland; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Dapigny University Hospital, and Insulin 1096, Tropical Neuroepidemiology, School of Medicine, 2 avenue north Luder King 87042 Limoges cedex, France; <sup>3</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Via Valvar 2, 21100 Varese, Italy; <sup>4</sup>Internal and Cardiovascular Medicine - Service Unit, University of Perugia, 5 Andrea della Fratta, 06126 Perugia, Italy; <sup>5</sup>Department of Vascular Medicine, Wilhelms-Diagnostik GmbH, Grafenwöhrer 9, 64383 Darmstadt, Germany; <sup>6</sup>Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany; <sup>7</sup>Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Postdijkweg 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands; <sup>8</sup>Cardiology and Vascular Medicine, Trudon Hospital Centre, 34 Rue Henri Simeon-Clair, 87100 Trudon, France; <sup>9</sup>Assistance Publique-Hopital de Paris, Sorbonne University, Internal Medicine and Vascular Disease Unit and Groupe Recherche en Thrombose et Cancer, Paris 7, Odette de Brouckere University, Sorbonne Paris Cité, 1 Avenue Claude Belletun, 75012 Paris, France; <sup>10</sup>Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece; <sup>11</sup>Cardiovascular Diseases, University of Bologna, Via Serravalle 15, 40138 Bologna, Italy; <sup>12</sup>Department of Cardiovascular Sciences, Vascular Medicine Unit, University of Pavia, Via Hoesli-Guarisani 3, 27101 Pavia, Italy; <sup>13</sup>Division of Angiology and Hemostasis, Department of Medical Specialties, Geneva University Hospital, Rue Gabrielle Perroz-Gentil 4, 1205 Geneva, Switzerland; <sup>14</sup>Department of Pulmonary Circulation and Thromboembolic Diseases, Medical Center for Postgraduate Education, ul. Pilska 26, 01-158, Warszawa, Poland; <sup>15</sup>Department of Cardiology, Athens Medical School, Profits ssa 24, 11527 Athens, Greece; and <sup>16</sup>Division of Angiology, Medical University Graz, Graz, Austria

Received 18 July 2016; revised 4 November 2016; editorial decision 30 December 2016; accepted 9 January 2017

Mazzolai, Eur Heart J, 2017

### 5° CONVEGNO ANTICOAGULAZIONE.it

Attualità cliniche e di laboratorio. Aspetti sociali

BOLOGNA 6-7 FEBBRAIO 2020 Hotel Savoia Regency

## Use of DOACs in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH

Drug	Trial	Weight categories	Number of obese patients (%)
Dabigatran	RE-COVER I	≥ 100 kg	502/2539 (20)
		BMI ≥ 35	306/2539 (12)
	RE-COVER II	> 100 kg	438/1280 (34.2)
		BMI > 35	302/1280 (23.6)
	RE-LY	≥ 100 kg	3099/18 113 (17.1)
	RE-MEDY	≥ 100 kg	299/1430 (20.9)
RE-SONATE	≥ 100 kg	122/681 (17.9)	
Rivaroxaban	EINSTEIN DVT	> 100 kg	245/1731 (14.2)
	EINSTEIN PE	> 100 kg	345/2419 (14.3)
	EINSTEIN EXTENSION	> 100 kg	85/602 (14.1)
	ROCKET-AF	> 90 kg	2035/7131 (28.5)
Apixaban	AMPLIFY	BMI > 35	972/7131 (13.6)
		≥ 100 kg	522/2691 (19.4)
	ARISTOTLE	None	349/2691 (13.0)
Edoxaban	ENGAGE AF TIMI 48	None	
	HOKUSAI VTE >	100 kg	611/4118 (14.8)

Martin, J Thromb Haemost, 2016

## Use of DOACs in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH

- We recommend appropriate standard dosing of the DOACs in patients with a BMI less than or equal to 40 kg m<sup>-2</sup> and weight less than or equal to 120 kg for VTE treatment, VTE prevention, and prevention of ischemic stroke and systemic arterial embolism in non-valvular AF.
- We suggest that DOACs should not be used in patients with a BMI of > 40 kg m<sup>-2</sup> or a weight of > 120 kg, because there are limited clinical data available for patients at the extreme of weight, and the available PK/PD evidence suggests that decreased drug exposures, reduced peak concentrations and shorter half-lives occur with increasing weight, which raises concerns about underdosing in the population at the extreme of weight.

Martin, J Thromb Haemost, 2016

## Use of DOACs in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH

- None of the phase III clinical trials reported the number of patients enrolled with a BMI of  $> 40 \text{ kg m}^{-2}$  or their clinical outcomes.
- If DOACs are used in a patient with a BMI of  $> 40 \text{ kg m}^{-2}$  or a weight of  $> 120 \text{ kg}$ , we suggest checking a drug-specific peak and trough level (anti-FXa for apixaban, edoxaban, and rivaroxaban; ecarin time or dilute thrombin time with appropriate calibrators for dabigatran; or mass spectrometry drug level for any of the DOACs). If the level falls within the expected range, continuation of the DOAC seems reasonable. However, if the drug-specific level is found to be below the expected range, we suggest changing to a VKA rather than adjusting the dose of the DOAC.

Martin, J Thromb Haemost, 2016

## Conclusioni

- Il rischio di TEV nei pazienti obesi è elevato
- La profilassi del TEV nel paziente ospedalizzato per patologie mediche e chirurgiche è raccomandata
- La posologia ottimale delle EBPM non è ancora ben definita, anche se ad oggi dosi profilattiche standard non sembrano meno efficaci di dosi più elevate (con un rischio emorragico almeno sovrapponibile)
- I dati di letteratura disponibili per la terapia del TEV suggeriscono l'impiego dei DOACs (ad eccezione dei pesi estremi), in attesa peraltro di conferma da dati di studi real life