

ANTICOAGULAZIONE ED EMODIALISI CRONICA

S. Zerbi, L.A. Pedrini

U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Bolognini, Seriate (BG)

Anticoagulation and chronic hemodialysis

The application of effective hemodialysis in humans was delayed until the development of cellulose-based membranes in 1940s, and the advent of heparin as the primary means of anticoagulation. Unfractionated heparin is still the most commonly used agent for anticoagulation, but its potentially serious complications, such as hemorrhage and heparin-induced thrombocytopenia type II, led the scientific community to consider other options to counteract coagulation. "Low heparin dialysis", "heparin-free dialysis", regional heparinization, low molecular weight heparins, citrate, prostacyclin, nafamostat, low molecular weight heparanoid and direct thrombin inhibitors are among these methods and have different safety, efficacy and cost. In general, hemodialysis patients with active hemorrhage or at high risk for bleeding complications are best treated with heparin-free hemodialysis. Low molecular weight heparanoid and direct thrombin inhibitors (recombinant hirudin or argatroban) may be useful for anticoagulation of the extracorporeal circuit in the rare patients with confirmed heparin-induced thrombocytopenia type II, who cannot be dialyzed with heparin. (G Ital Nefrol 2007; 24: 381-95)

KEY WORDS:

Anticoagulation,
Hemodialysis,
Heparin,
Heparin-induced
thrombocytopenia

PAROLE CHIAVE:

Anticoagulazione,
Emodialisi,
Eparina,
Trombocitopenia
eparina-indotta

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Simona Zerbi
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale Bolognini
Via Paderno, 21
24068 Seriate (BG)
e-mail: simona.zerbi@tiscali.it
nefrologia.seriate@bolognini.bg.it

INTRODUZIONE

Il sistema emostatico ha la funzione di evitare la perdita di sangue attraverso soluzioni di continuo dell'albero vascolare. Questo obiettivo viene raggiunto attraverso la messa in moto di una complessa macchina di eventi biochimici in grado di confinare il processo a livello strettamente locale. In pratica, il meccanismo dell'emostasi è in grado di evitare la perdita ematica localmente senza compromettere la fluidità del sangue. Attori principali di tali eventi sono i vasi sanguigni, le piastrine, la cascata coagulativa e il sistema fibrinolitico. La principale risposta emostatica coinvolge inizialmente l'adesione, l'aggregazione e la degranolazione delle piastrine nella sede del danno, seguiti da una più lenta ma fondamentale attivazione delle proteinasi della coagulazione, localizzate nella sede del danno, ad opera del loro specifico legame con i fosfolipidi esposti sulla membrana delle piastrine (1).

Durante l'emodialisi, il contatto del sangue con la superficie del circuito extracorporeo caricata negativamente causa uno sconquasso nel sistema della coagulazione con conseguente formazione di coaguli.

Quest'ultima è causata sia dall'attivazione della via intrinseca della cascata coagulativa che dall'attivazione delle piastrine e si verifica con ogni tipo di membrana (2, 3). Di conseguenza, l'attuazione di un'anticoagulazione efficace diventa un requisito necessario per potere effettuare un trattamento emodialitico efficiente. La finestra terapeutica dei farmaci anticoagulanti è però limitata; infatti, l'eccessiva inibizione della cascata coagulativa può esporre il paziente al rischio di sanguinamento mentre l'inadeguata anticoagulazione porta alla formazione di coaguli nel circuito extracorporeo, compromettendo il buon esito del trattamento. Fin dal primo esperimento di "vividifusione", la storia dell'emodialisi è legata alla ricerca di un metodo anticoagulante ottimale, cioè facile da attuare e monitorare, con pochi effetti collaterali ed un buon rapporto costo-efficacia (4).

Questa rassegna prenderà in considerazione i metodi di anticoagulazione utilizzati in emodialisi cronica. Oltre all'eparina, l'anticoagulante più diffusamente usato nei trattamenti extracorporei, verranno discussi metodi alternativi di anticoagulazione, sviluppati per adattare il grado di inibizione della coagulazione alle

necessità del paziente, ad esempio in presenza di rischio elevato di sanguinamento o di gravi complicanze della terapia eparinica.

CENNI STORICI

La prima descrizione storica della procedura dialitica venne pubblicata nel 1913: Abel, Rowntree e Turner effettuarono la "vividiffusione" nei cani facendo scorrere il loro sangue attraverso tubi costituiti da membrane semipermeabili di collodio, un tipo di nitrocellulosa. Il problema della repentina coagulazione del sangue nel circuito venne affrontato utilizzando l'irudina, un potente anticoagulante presente nella saliva delle sanguisughe identificato per la prima volta nel 1880.

La prima dialisi nell'uomo venne effettuata dal medico tedesco Georg Haas nell'estate del 1924 (5). Anche Haas, come Abel, usò membrane di collodio e l'anticoagulante irudina, con scarso successo (6). L'irudina, pur essendo con qualche difficoltà disponibile in commercio, doveva solitamente essere preparata a fresco, causava severe reazioni allergiche essendo scarsamente purificata ed il suo dosaggio non era standardizzato. Alla luce di queste difficoltà, nel 1926 Haas sospese la sperimentazione e la riprese solo nel 1928, quando dializzò due malati utilizzando membrane di collodio ed un nuovo anticoagulante noto come eparina (7).

Il nuovo "anticoagulante fosfolipidico" era stato descritto per la prima volta nel 1916 (8) da uno studente di Medicina, Jay Maclean, collaboratore di William Henry Howell, professore di Farmacologia al Johns Hopkins Hospital di Baltimora. Maclean aveva il compito di studiare fattori procoagulanti, ma inaspettatamente isolò dal fegato di cane una sostanza con proprietà anticoagulanti. Nel 1918 Howell definì la nuova sostanza con il nome di eparina a causa della sua origine epatica (9), e nel 1928 dimostrò che si trattava di un glicosaminoglicano solforico estraibile più agevolmente dall'intestino (10).

Pur con l'utilizzo del nuovo anticoagulante, commercializzato nel 1923, gli esperimenti di Haas del 1928 furono insoddisfacenti: per l'uso clinico, infatti, era necessario avere preparazioni di eparina pure e standardizzate. Agli inizi degli anni '30 questo divenne l'obiettivo di Charles Best, uno degli scopritori dell'insulina (11): isolata più agevolmente da polmone e intestino, come anticipato da Howell, l'eparina venne purificata e standardizzata per l'uso clinico.

I pionieri dell'emodialisi avevano ora a disposizione un anticoagulante di sicuro, semplice ed efficace utilizzo che, utilizzato insieme alle nuove membrane e linee di acetato di cellulosa (cellophane), materiale elaborato nell'industria dell'imballaggio (12), all'inizio

degli anni '40 rese percorribile la strada dello sviluppo della dialisi extracorporea.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA COAGULAZIONE DEL SANGUE NEL CIRCUITO EXTRACORPOREO

È noto che l'accumulo di tossine uremiche si associa a complesse anomalie della coagulazione che comprendono sia diatesi emorragica sia ipercoagulabilità (13). Nel corso della dialisi, il sangue del paziente uremico subisce un'ulteriore alterazione venendo a contatto con la superficie interna di cannule venose, linee ematiche, pozzetti e con la membrana del dializzatore. Queste superfici possono attivare il processo coagulativo, che può essere di entità tale da causare occlusione e malfunzionamento del circuito extracorporeo. La trombogenicità delle superfici del circuito extracorporeo si estrinseca inizialmente con un rapido adsorbimento di proteine plasmatiche, seguita dall'adesione e dall'aggregazione piastrinica e dall'attivazione della via intrinseca della coagulazione, con formazione di trombina e deposizione di fibrina.

Il flusso del sangue all'interno del filtro causa turbolenze ed elevato "shear" stress (14), che attivano direttamente le piastrine, avviando l'emostasi e la trombosi piastrino-indotta (15). A bassi flussi le piastrine possono legarsi al fibrinogeno adeso alla superficie artificiale attraverso il recettore GPIIb/IIIa. Il legame del recettore e la formazione di trombina dovuta all'attivazione da contatto causano liberazione di componenti intrapiastriniche, aggregazione piastrinica ed attivazione della cascata coagulativa. In emodialisi i leucociti e le piastrine si coaggregano (16), un effetto in parte membrana-dipendente (17) che attiva entrambi i tipi cellulari. Aderendo a superfici artificiali, i granulociti rilasciano il contenuto dei loro granuli. Granulociti e monociti esprimono il fattore tissutale, un potente attivatore della cascata coagulativa. Inoltre, i leucociti possono esprimere il CD11b, un recettore per fibrinogeno, fibrina e fattore X, e contribuire alla formazione di trombina attraverso questa via (18).

Oltre all'attivazione cellulare, il contatto del sangue con superfici artificiali induce un'attivazione massiva della coagulazione plasmatica (19). Sono stati studiati numerosi approcci con lo scopo di produrre superfici meno trombogene. Per ridurre l'adesione piastrinica, sono stati valutati gli effetti del rilascio di acido acetilsalicilico o ossido nitrico dalle membrane di dialisi e il legame del dipiridamolo al polimero. I polimeri sono stati modificati per inibire la cascata coagulativa. Ancora, sono state legate alle membrane di dialisi sostanze anticoagulanti quali eparina, eparan solfato o irudina. Le superfici eparinizzate prevengono quasi completamente la generazione di trombina nel sangue

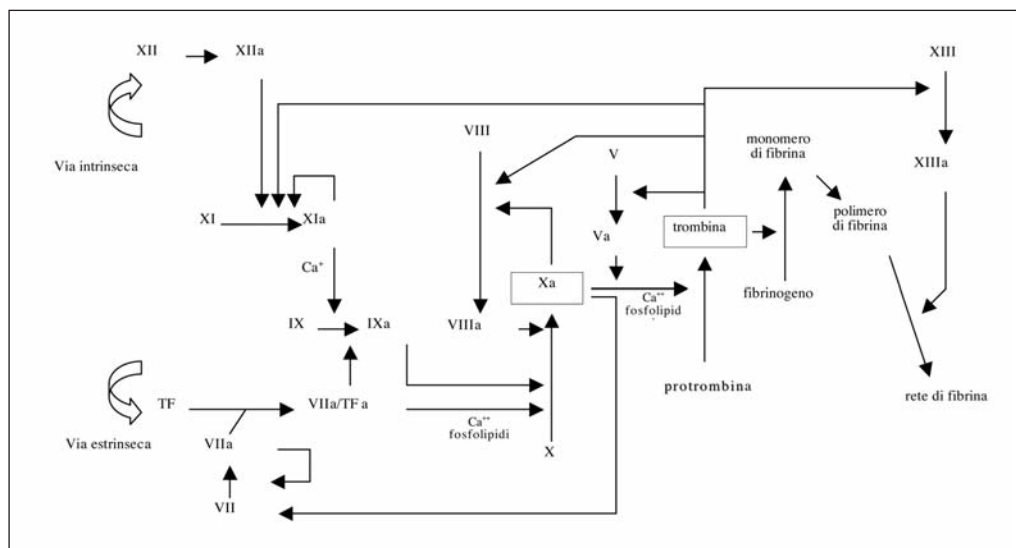


Fig. 1 - Schema della cascata coagulativa. I precursori inattivi sono indicati con numeri romani, la forma attiva è contrassegnata dall'aggiunta della lettera "a". La cascata della coagulazione è divisa in una via intrinseca, che corrisponde all'attivazione da contatto, ed una estrinseca, che corrisponde al meccanismo del danno tissutale; entrambe confluiscono a livello dell'attivazione del fattore X e causano la formazione di trombina, che converte il fibrinogeno in fibrina.

circolante (20). Sono state proposte membrane di dialisi con proprietà trombolitiche (21) e circuiti extracorporei (aghi, linee e filtro ad alto flusso) completamente rivestiti di eparina a basso peso molecolare (22). Tutte queste innovazioni però non sono comunemente usate, a causa dei costi e della non provata efficacia.

Il tipo di metodica dialitica può aumentare il *mass transfer* convettivo all'interno del filtro e di conseguenza influire sull'attivazione della cascata coagulativa; è, infatti, dimostrato che durante emofiltrazione ed emodiafiltrazione in prediluzione l'aumentato volume totale di ultrafiltrazione si associa ad una maggiore attività procoagulatoria nel circuito extracorporeo rispetto a quanto avviene in emodialisi (23). L'utilizzo della reinfusione in prediluzione riduce la viscosità del sangue e potrebbe ridurre il rischio di coagulazione del filtro rispetto alla postdiluzione, comportando però una riduzione dell'efficienza (24).

Nel circuito extracorporeo, oltre al dializzatore, ci sono altri componenti trombogenici: aghi o cateteri usati come accesso vascolare, linee e pozzetti venosi e arteriosi. L'uso di filtri con membrane rivestite con eparina riduce la percentuale di trombi nel filtro ma porta ad una coagulazione prematura del circuito extracorporeo a causa della formazione di coaguli nelle linee e nei pozzetti. I pozzetti venosi e arteriosi sono sedi notevolmente trombogeniche, perché in essi il flusso ematico è più lento e in alcuni punti si può creare persino stasi ematica. In più, il contatto tra sangue e aria e le turbolenze nel pozzetto sono noti induttori della cascata coagulativa. Ulteriori fattori di rischio di trombosi prematura del circuito includono bassi flussi di sangue, ematocrito elevato e trasfusioni di sangue nel circuito extracorporeo.

La cascata coagulativa plasmatica ha un ruolo pre-

dominante nella coagulazione e la sua inibizione diventa un punto cardine nel prevenire l'occlusione trombotica del circuito extracorporeo. L'attivazione da contatto a livello dell'interfaccia superficie artificiale/sangue è in maggioranza mediata dalla via intrinseca: le proteine plasmatiche precalcicreina e chininogeno ad alto peso molecolare attivano il fattore XII. Questo innesca la cascata della coagulazione in modo sequenziale (Fig. 1), con entità dipendente dal flusso di sangue e dalla concentrazione locale di fattore XII attivato (XIIa). Il fattore XIIa attiva il fattore XI e questo il fattore IX. Il fattore IXa, insieme al VIIa, attiva il fattore X. Il meccanismo prosegue con l'attivazione del fattore V e la conseguente conversione di protrombina in trombina e termina con la trasformazione, ad opera della trombina, di una proteina solubile, il fibrinogeno, in una insolubile, la fibrina, che polimerizza formando un coagulo. Dato che il Xa a sua volta attiva il fattore VII e la trombina è un attivatore del fattore XI, l'attivazione del fattore X si amplifica autonomamente. Il Xa gioca perciò un ruolo centrale nella cascata della coagulazione.

L'entità dell'attivazione da contatto differisce tra i tipi di membrane da dialisi. Il poliacrilonitrile (PAN) è un forte attivatore della via da contatto. Se si previene l'attivazione di questa via *in vitro*, ad esempio usando plasma depleto di fattore XII, si evidenzia un'addizionale trombogenicità indipendente dall'attivazione da contatto. Dopo avere prevenuto l'attivazione da contatto da membrane di PAN, la rimanente attivazione del sistema della coagulazione è simile all'attivazione osservata nelle membrane di polisolfone (25). Oltre alla via intrinseca, le procedure di purificazione extracorporea attivano anche la via coagulativa del fattore tissutale, che inoltre è legata ai

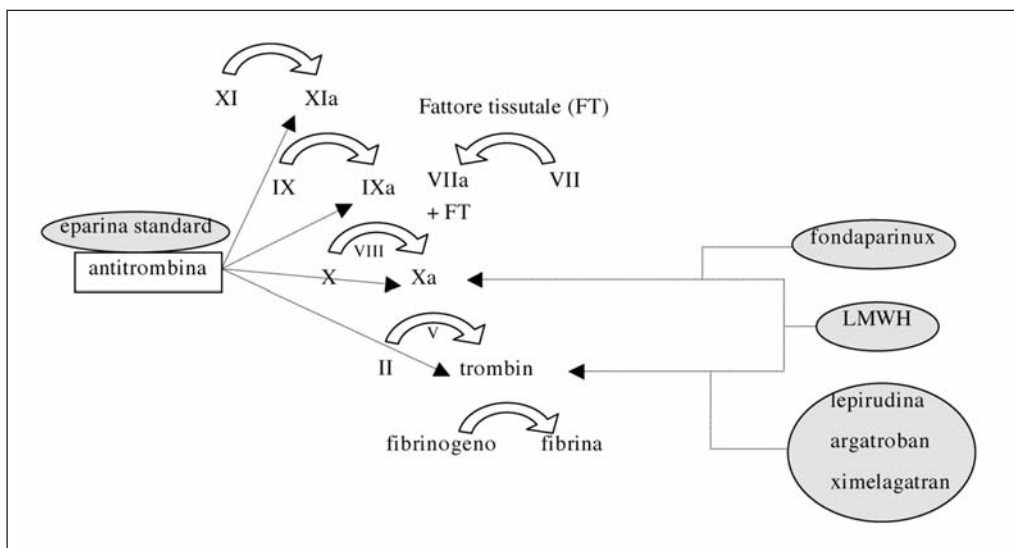


Fig. 2 - Siti di azione dei farmaci anticoagulanti. L'eparina standard amplifica l'attività dell'antitrombina; il fondaparinux inibisce selettivamente il fattore Xa; le LMWH inibiscono sia il fattore Xa che la trombina, con rilevante predilezione per il fattore Xa; lepirudina ed argatroban inibiscono selettivamente la trombina.

livelli della via di inibizione del fattore tissutale (26).
 L'inibizione della cascata coagulativa nel circuito extracorporeo durante emodialisi richiede l'uso giudizioso di anticoagulanti personalizzati sulle necessità e sul rischio di sanguinamento del singolo paziente. Per la coagulazione standard, sono stati pubblicati schemi di dosaggio di eparina non frazionata, e altre sostanze alternative. Le sostanze alternative all'eparina non frazionata sono usate sia in presenza di elevato rischio di sanguinamento che in caso di gravi effetti collaterali dell'eparina.

ANTICOAGULAZIONE STANDARD

L'anticoagulante maggiormente usato nella pratica clinica di routine è l'eparina non frazionata (o eparina standard), una miscela eterogenea di glicosaminoglicani con peso molecolare variabile da 3000 a 30000, presente nei granuli secretori dei mastociti. È isolata dal polmone di bue o dall'intestino del maiale, entrambi ricchi di mastociti. L'eparina standard altera il processo coagulativo mediante modalità differenti. L'effetto procoagulante diretto dovuto ad attivazione e aggregazione piastrinica mediata direttamente dall'eparina è minimo se paragonato ai suoi effetti anticoagulanti. L'eparina standard esplica la sua azione anticoagulante legandosi ad un inibitore naturale della coagulazione, l'antitrombina III (AT III), ed accelerando di circa 1000 volte l'azione inibitoria che esso possiede nei confronti della trombina (fattore IIa) e del fattore Xa (Fig. 2). Questo avviene attraverso una modificazione conformazionale della molecola dell'AT III che determina un'augmentata affinità dell'inibitore per la trombina e il fattore Xa, ai

quali si lega formando un complesso AT III-trombina e AT III-fattore Xa. Il fattore Xa è il primo fattore della via comune della cascata coagulativa ad essere attivato e gioca un ruolo chiave nella generazione di trombina. È infatti noto che vengono prodotte 50 molecole di trombina per ogni molecola di fattore Xa. Per tale motivo l'inattivazione del fattore Xa previene la generazione di una elevata quantità di trombina, per neutralizzare la quale sarebbero necessarie dosi molto maggiori di eparina. L'eparina è inefficace contro la trombina e il fattore Xa localizzati all'interno del trombo, legati alla fibrina o a piastrine attivate; ne risulta che un trombo può continuare a crescere durante la terapia eparinica, o che la coagulazione può riattivarsi dopo sospensione della terapia eparinica. L'eparina standard somministrata per via endovenosa ha un effetto anticoagulante immediato ed un'emivita di circa 60 minuti. La sua eliminazione dal circolo è legata a diversi meccanismi che includono il legame a recettori presenti sull'endotelio e sui macrofagi con successiva internalizzazione, depolimerizzazione e metabolismo, e l'escrezione urinaria. L'eparina standard si lega inoltre ad una serie di proteine plasmatiche quali la glicoproteina ricca di istidina, la vitronectina, la fibronectina, il fattore di von Willebrand, ed al fattore piastrinico 4 (PF4). La velocità di eliminazione è concentrazione-dipendente e variabile da un soggetto all'altro. Per questa serie di ragioni l'eparina standard presenta una notevole imprevedibilità nella sua attività anticoagulante.

La finestra terapeutica che permette di effettuare un'adeguata anticoagulazione senza causare sanguinamento è stretta e variabile da un paziente all'altro. È quindi consigliabile monitorare l'efficacia del trattamento mediante prove di coagulazione quali il

tempo di tromboplastina parziale su sangue intero (aPTT) o, al letto del malato, il tempo di coagulazione attivato (ACT), che servono per verificare l'eventuale sovradosaggio. Il sangue da utilizzare per questi esami dovrebbe essere prelevato dalla linea arteriosa, prima del punto d'infusione di eparina, per riflettere lo stato coagulativo del paziente e non quello del circuito extracorporeo. I parametri dell'anticoagulazione non sono misurati abitualmente nella pratica dialitica e i controlli sono spesso limitati ai casi in cui si rilevano strie di sangue coagulato nel filtro o un sanguinamento prolungato dalle sedi di venipuntura.

L'effetto collaterale più importante della terapia eparinica è rappresentato dalle emorragie che possono essere in larga parte evitate con un adeguato monitoraggio di laboratorio. In caso di eccessiva anticoagulazione è in genere sufficiente la sola sospensione temporanea della somministrazione del farmaco. Nel caso di emorragia da sovradosaggio talmente grave da essere minacciosa per la vita del paziente, si somministra protamina, che ha la proprietà di neutralizzare l'eparina *in vivo* (1 mg di protamina neutralizza circa 100 UI di eparina). Per controllare l'emorragia è sufficiente neutralizzare metà dell'eparina presente in circolo. La protamina deve essere infusa lentamente (< 50 mg/10 min), poiché può causare ipotensione, bradicardia, dispnea, vasodilatazione periferica e fenomeni allergici. Altri effetti collaterali della somministrazione di eparina standard includono il peggioramento dell'osteoporosi e dell'assetto lipidico, alopecia (reversibile), reazioni cutanee da ipersensibilità, necrosi cutanea severa e trombocitopenia (27). La trombocitopenia eparina-indotta (*heparin-induced thrombocytopenia* - HIT) di tipo II è una complicanza rara, ma potenzialmente letale della terapia eparinica (28).

L'uso di eparina standard in dialisi richiede un bolo iniziale seguito da una dose di mantenimento:

1. *bolo iniziale*: le Linee Guida Europee per l'emodialisi (29) raccomandano di somministrare un bolo di eparina iniziale pari a 50 UI/kg. In molti Centri l'eparina è aggiunta anche alla soluzione salina utilizzata per il pre-riempimento del circuito extracorporeo durante la preparazione della macchina di dialisi. Sembra comunque che non ci siano differenze nell'attivazione del sistema della coagulazione durante dialisi fra trattamenti con o senza pre-riempimento con eparina in filtri di polisulfone a basso o alto flusso (30);
2. *la dose di mantenimento* di eparina è 800-1500 IU/ora somministrata in infusione costante nella linea arteriosa usando una pompa da infusione (29). In alternativa, la dose di mantenimento può essere somministrata in boli ripetuti.

Durante l'emodialisi intermittente il paziente è anticoagulato per via sistemica. L'ACT sistemico deve raggiungere un valore pari al 180% del basale. L'aPTT dovrebbe raggiungere un livello pari al 150% del predialisi (31). Schemi di dosaggio personalizzati potrebbero ridurre le complicanze emorragiche, ma necessitano di modelli matematici scomodi da applicare nella pratica clinica quotidiana (29). Nei pazienti nefrectomizzati l'emivita dell'eparina è aumentata di circa il 50% (32). Dato che il paziente emodializzato è anticoagulato per via sistemica per almeno 4 ore, l'aPTT dovrebbe essere sempre controllato prima di effettuare manovre chirurgiche dopo dialisi.

La richiesta di eparina durante dialisi dipende da:

1. fattori correlati al paziente;
2. adsorbimento di eparina sulla membrana di dialisi;
3. trombogenicità dei componenti del circuito extracorporeo.

Dato che la necessità di eparina dipende dal peso corporeo, le dosi raccomandate per il bolo sono tipicamente date per chilogrammo di peso corporeo. Inoltre la relazione dose-risposta varia a causa di un legame variabile alle proteine plasmatiche, tra cui quelle secrete dalle piastrine (PF4), e dalle cellule endoteliali. Alcune proteine leganti l'eparina sono proteine della fase acuta; la loro concentrazione potrebbe temporaneamente aumentare durante le infezioni o l'infiammazione. Spesso, gli effetti dell'aumentato legame proteico e della ridotta efficacia dell'eparina sono scoperti solo al momento dell'occlusione trombotica del circuito extracorporeo. È quindi consigliabile aumentare la dose di eparina in corso di infezione o infiammazione e riportarlo ai valori usuali dopo la guarigione. L'uso di eritropoietina, con conseguente incremento di emoglobina ed ematocrito, causa un aumentato fabbisogno di eparina, la cui dose deve essere variata per evitare la coagulazione del circuito extracorporeo (33, 34).

L'adsorbimento di eparina sui materiali di dialisi dipende dal tipo di polimero. Un'aumentata richiesta iniziale di eparina dovuta a un elevato adsorbimento risulta poi in una bassa trombogenicità durante il trattamento, come si verifica con i filtri di *hemophane* (35).

La trombogenicità delle membrane di dialisi varia e quindi i vari filtri richiedono differenti intensità di anticoagulazione. Il poliacrilonitrile attiva la coagulazione più di *cuprophane* e polisulfone (25), la poliamide è meno trombogenica dell'*hemophane* (36). Le membrane di cellulosa rivestite di polietilenglicole non differiscono dal *cuprophane* nel grado di attivazione della coagulazione (37).

TEST DI VERIFICA

1) L'azione anticoagulante dell'eparina standard si esplica attraverso:

- L'interferenza con la funzione della vitamina K
- La riduzione della concentrazione di calcio ionizzato
- L'accelerazione di circa 1000 volte dell'azione dell'antitrombina III
- Il blocco di attivazione e aggregazione piastrinica
- La lisi della fibrina.

2) Quale dei seguenti effetti collaterali non è tipico della terapia con eparina standard:

- Emorragia
- Osteoporosi
- Alopecia
- Trombocitopenia
- Bradycardia.

3) Quale dei seguenti test di laboratorio è utile per monitorare l'effetto anticoagulante dell'eparina:

- PT
- aPTT
- Conta piastrinica
- D-dimero
- Fibrinogeno plasmatico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

ANTICOAGULAZIONE NEI PAZIENTI CON ELEVATO RISCHIO EMORRAGICO

La definizione di paziente ad alto rischio emorragico comprende sia i soggetti con emorragia in atto, ulcere gastrointestinali, pericardite, coagulopatie, trombocitopenia, politrauma che quelli che devono sottoporsi o hanno subito da poche ore procedure invasive chirurgiche, incluso il trapianto. Per minimizzare il rischio di sanguinamento si sono sviluppate strategie alternative all'anticoagulazione standard con eparina non frazionata (38).

DIALISI CON EPARINA A BASSE DOSI

L'uso di eparina a basse dosi riduce le complicazioni da sanguinamento nei pazienti ad alto rischio rispetto all'eparinizzazione loco-regionale con neutralizza-

zione con protamina (10% vs 19%) (39). Nella dialisi intermittente con eparina a basse dosi il sistema è lavato con 2500-5000 IU di eparina. L'anticoagulante che non si è legato ai polimeri della superficie artificiale è rimosso dal circuito con l'uso di almeno 2 litri di soluzione fisiologica. Il protocollo prevede un bolo iniziale di eparina di 10-25 UI/kg, seguito da una dose di mantenimento di 250-500 UI/ora. I livelli dell'ACT non devono superare il 140% del basale. Il maggiore vantaggio di questa tecnica consiste nel non utilizzare pre-sidi aggiuntivi nel circuito di dialisi.

DIALISI SENZA EPARINA

Se il rischio di sanguinamento è estremamente alto, è raccomandata l'esecuzione di emodialisi senza eparina (40, 41). Il protocollo richiede il pre-trattamento di filtro e linee con 2000-5000 UI di eparina diluita in un litro di soluzione fisiologica, poi rimossa dal circuito extracorporeo prima dell'inizio del trattamento dialitico in modo che non venga somministrata al paziente. Il flusso ematico extracorporeo deve essere mantenuto alla massima velocità possibile e, ogni 15-30 minuti, 250-300 mL di soluzione fisiologica sono infusi nella linea arteriosa per minimizzare l'emoconcentrazione e rimuovere i filamenti di fibrina (29). Il volume di soluzione salina infusa ad intervalli regolari deve essere rimosso durante la dialisi per prevenire l'ipervolemia. L'assenza di anticoagulazione non comporta una perdita delle *clearances* rispetto ai controlli trattati con anticoagulazione completa; gli svantaggi di questa tecnica comprendono un maggiore impegno da parte del personale infermieristico e la necessità di convertire a dosi minime di eparina o sospendere anticipatamente il trattamento nel 5% dei casi (42). È consigliabile utilizzare un accesso venoso periferico addizionale per effettuare eventuali emotrasfusioni durante dialisi senza eparina, a causa del rischio aumentato di coagulazione nel circuito di dialisi. Nei soggetti con HIT di tipo II, persino una minima quantità di eparina potrebbe innescare di nuovo il processo immunologico; in questi casi la dialisi senza eparina non dovrebbe prevedere neppure l'uso di eparina per il ricircolo nel circuito di dialisi seguito dal lavaggio con soluzione salina.

ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON EPARINA E PROTAMINA

Il primo metodo descritto per ridurre il sanguinamento associato all'emodialisi fu l'anticoagulazione regionale con reversione con protamina (43, 44). Questa procedura consiste nella somministrazione di eparina nella linea arteriosa e nella simultanea infusione continua di protamina come antagonista nella

linea venosa, prima che il sangue venga restituito al paziente (la protamina si lega all'eparina e previene il suo legame alla molecola di antitrombina, neutralizzandone l'attività anticoagulante; 1 mg di protamina antagonizza 100 UI di eparina). Le velocità delle pompe di infusione sono impostate per mantenere l'ACT nel circuito di dialisi intorno ai 250 secondi e il sangue restituito al paziente ai valori basali pre-dialisi. La reversione con protamina è stata largamente abbandonata a causa delle difficoltà tecniche e dei problemi di sanguinamento (29). Infatti, a causa del rilascio nel torrente circolatorio di eparina libera dal complesso protamina-eparina da parte del sistema reticolo-endoteliale, un'anticoagulazione di ritorno si può verificare da 2 a 4 ore dopo la fine del trattamento dialitico se non si ripete un'ulteriore somministrazione di protamina (45). Inoltre, si sono successivamente elaborati regimi più semplici (dialisi con eparina a basse dosi o senza eparina, anticoagulazione regionale con citrato) con una minore incidenza di complicazioni emorragiche (39).

ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON CITRATO

L'anticoagulazione regionale con citrato è un interessante metodo alternativo all'eparina nei pazienti con elevato rischio emorragico. Il citrato infuso nella linea arteriosa chela il calcio e il magnesio, riducendo i livelli di calcio ionizzato e prevenendo la progressione della cascata coagulativa. Lo schema consiste nell'infusione di una soluzione isotonica di citrato trisodico (102 mmol/L) nella linea arteriosa (46). Il complesso citrato-calcio è rimosso attraverso il dializzatore; per ridurre ulteriormente i livelli di calcio libero nel sangue si può utilizzare un dialisato privo di calcio. La velocità di infusione di citrato è regolata per mantenere l'ACT > 200 secondi nella linea arteriosa. Il deficit di calcio ionizzato si verifica solo localmente nella circolazione extracorporea perché nella linea venosa, prima della reinfusione del sangue al paziente, per ristabilire normali livelli di calcio ionizzato viene infuso calcio cloruro al 5% alla velocità di 0.5 mL/min; tale velocità deve essere costantemente adattata ai livelli plasmatici di calcio ionizzato, misurati frequentemente, per prevenire ipocalcemia o ipercalcemia. Sono state descritte numerose modifiche di questa tecnica. Si può usare citrato trisodico ipertonico (1.6 mol/L) e dialisato con calcio standard nel tentativo di minimizzare l'infusione venosa di calcio (47). Studi comparativi hanno dimostrato una ridotta incidenza di sanguinamento con questi regimi se comparati ai protocolli con eparina a bassa dose (48, 49). I problemi maggiori correlati all'anticoagulazione loco-regionale con citrato sono ipocalcemia e ipercalcemia, ipernatremia

(dovuta alla soluzione ipertonica di sodio citrato) ed alcalosi metabolica (dovuta alla generazione di bicarbonato durante il metabolismo epatico del citrato), che potrebbero richiedere una riduzione della concentrazione di bicarbonato e di sodio nel dialisato. Se strettamente monitorate, comunque, le complicanze sono relativamente basse (49, 50).

ANTICOAGULAZIONE REGIONALE CON PROSTACICLINA

La prostaciclina è un metabolita dell'acido arachidonico. Inibisce l'aggregazione piastrinica e quindi la coagulazione da essa mediata; inoltre agisce come vasodilatatore. L'emivita *in vitro* è di 3-5 minuti a causa del rapido metabolismo ad opera della muscolatura liscia endoteliale. L'infusione di prostaciclina (4-8 ng/kg per minuto) nella linea arteriosa inibisce l'attivazione piastrinica nel circuito extracorporeo (51). Gli effetti collaterali sono importanti e comprendono cefalea, vertigini, flushing, tachicardia, nausea e soprattutto ipotensione, che può compromettere l'andamento della seduta dialitica. Per ridurre gli effetti collaterali della prostaciclina è stato suggerito di usare dosi più basse associate a concentrazioni minime di eparina inibendo contemporaneamente l'attivazione delle piastrine e la cascata coagulativa plasmatica. Uno studio ha dimostrato che l'uso della prostaciclina previene l'occlusione trombotica del filtro, ma le concentrazioni dei marcatori della coagulazione nella linea venosa sono molto più elevate di quelle riscontrate usando derivati dell'eparina (52). Ipotensione da vasodilatazione e costi elevati limitano attualmente la diffusione dell'uso della prostaciclina su larga scala (53).

ANALOGHI DELLA PROSTACICLINA

Il nafamostat mesilato, un analogo della prostaciclina senza effetto ipotensivo, è un inibitore sintetico delle proteasi seriniche, usato soprattutto in Giappone (54). Secondo alcuni gruppi è più sicuro dell'anticoagulazione con eparina regionale o con dosi ridotte dato che, grazie alla rapida inattivazione ed alla breve emivita, la sua infusione nella linea arteriosa non modifica i valori di aPTT (55). Altri Autori hanno invece riportato un'incidenza elevata ed inaccettabile (pari al 36%) di formazione di trombi nei filtri, nonostante un adeguato prolungamento dei valori di aPTT, ed occasionali reazioni anafilattiche da nafamostat sia in corso di emofiltrazione continua che dopo alcune somministrazioni in emodialisi intermittente (56). Inoltre, essendo adsorbito dalle membrane con carica negativa, il nafamostat non può essere utilizzato con membrane di poliaccrilonitrile (57).

TEST DI VERIFICA

4) In caso di grave rischio emorragico, quale schema di terapia anticoagulante è preferibile applicare?

- a. Emodialisi con eparina a bassa dose
- b. Emodialisi senza eparina
- c. Anticoagulazione con LMWH
- d. Emodialisi con eparina non frazionata
- e. Emodialisi con eparina + protamina.

5) Quale delle seguenti affermazioni sull'anticoagulazione regionale con citrato è vera:

- a. Causa iponatremia severa
- b. Causa acidosi metabolica
- c. Blocca la cascata coagulativa legandosi al fattore VII
- d. Può causare ipercalcemia
- e. La soluzione di citrato viene infusa nella linea venosa del circuito extracorporeo.

6) La dialisi con eparina a basse dosi comporta:

- a. ACT maggiore dell'80% del basale
- b. Presidi aggiuntivi nel circuito di dialisi
- c. Bolo iniziale di 10-25 UI/kg e dose di mantenimento di 1500-2000 IU/ora
- d. Bolo iniziale di 50 UI/kg e dose di mantenimento di 800-1500 IU/ora
- e. Bolo iniziale di 10-25 UI/kg e dose di mantenimento di 250-500 UI/ora

ANTICOAGULAZIONE CON FARMACI ALTERNATIVI*EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE*

Si conoscono due famiglie distinte di eparine: l'eparina non frazionata, che è stata la prima ad essere introdotta nella pratica clinica, e le eparine a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin - LMWH*), di più recente impiego. Vi è poi una terza classe di sostanze, sempre appartenenti ai glicosaminoglicani e dotate di una variabile attività anticoagulante, rappresentate da dermatan-solfato, eparan-solfato, condroitin-solfato, cheratan-solfato e acido ialuronico, il cui uso è limitato a casi particolari. Le LMWH sono frammenti dell'eparina non frazionata, prodotte attraverso lisi enzimatica controllata o depolimerizzazione chimica, in modo da ottenere una miscela omogenea costituita da catene di peso molecolare di circa 5.000 daltons, che conferisce migliore biodisponibilità, emivita più lunga ed eliminazione dose-dipendente (58, 59). L'interazione dell'eparina con l'AT III, e quindi la sua attività inibitoria nei riguardi dei fattori IIa e

Xa, è mediata da una catena pentasaccaridica che è maggiormente distribuita nelle lunghe catene dell'eparina standard rispetto alle LMWH. L'inibizione da parte dell'AT III nei riguardi del fattore Xa implica il semplice legame della catena pentasaccaridica all'AT III, mentre l'inibizione della trombina comporta il coinvolgimento, oltre che della catena pentasaccaridica, anche di una variabile porzione della restante catena glucidica con formazione di un complesso molecolare ternario eparina-AT III-fattore II. Da ciò deriva che, contrariamente all'eparina standard, che possiede una uguale attività inibitoria nei riguardi dei fattori IIa e Xa, le LMWH possiedono una maggiore attività inibitoria verso il fattore Xa (Fig. 2).

In commercio sono disponibili numerose preparazioni di LMWH (dalteparina, enoxaparina, tinzaparina, nadroparina, ecc.). Ogni LMWH ha peso molecolare, caratteristiche farmacocinetiche ed attività anti-Xa proprie, e non è intercambiabile con le altre (59). L'uso e la sicurezza delle LMWH devono essere considerati separatamente nelle due situazioni cliniche in cui vengono utilizzati questi farmaci: anticoagulazione in emodialisi e terapia profilattica per il tromboembolismo venoso non legato alla dialisi. Le LMWH hanno un metabolismo epatico e sono eliminate a livello renale. Quindi, per prevenire complicanze emorragiche, la loro dose deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale. La farmacocinetica e il rischio dell'uso di LMWH per l'anticoagulazione nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi sono stati recentemente riesaminati (60).

È stata valutata la possibilità di usare le LMWH per l'anticoagulazione intradialitica, con potenziali vantaggi costituiti da facilità di somministrazione in un solo bolo pre-dialisi, emivita più lunga, minore rischio di sviluppare HIT di tipo II ed osteoporosi, ed assenza della necessità di monitoraggio. I complessi LMWH-trombina non sono rimossi dal sangue durante la dialisi (59, 61). Saltissi et al. (62) hanno effettuato uno studio crossover in 36 pazienti emodializzati per confrontare gli effetti di un bolo pre-dialisi di enoxaparina (1 mg/kg) con quelli dell'anticoagulazione standard (eparina 50 UI/kg seguita da un'infusione di 1000 UI/ora). La dose di enoxaparina in questo studio è stata stabilita in base alle raccomandazioni del produttore riguardo ai pazienti con funzione renale compromessa. La formazione di coaguli nel circuito di dialisi è risultata un po' più bassa utilizzando l'enoxaparina, ma i pazienti nel gruppo dell'enoxaparina hanno presentato una maggiore incidenza di emorragie minori (7.7% verso 2.8%; $p < 0.001$), soprattutto rappresentate da sanguinamento dall'accesso vascolare, che richiedevano una riduzione del dosaggio. Il rischio di sanguinamenti minori permaneva comunque significativamente più elevato anche dopo riduzione della dose. Le emorra-

gie gravi e di grado medio erano rare e si manifestavano con la stessa frequenza nei due gruppi. I costi dell'anticoagulazione con LMWH era superiori a quelli con eparina standard.

Altri studi hanno riportato una simile inibizione della coagulazione nel dializzatore senza incremento di complicanze emorragiche minori o maggiori nell'uso di LMWH rispetto all'eparina non frazionata (63-66). Uno studio ha riportato sia una riduzione della coagulazione nel circuito extracorporeo che una minore incidenza di sanguinamento dall'accesso vascolare con l'uso di tinzaparina rispetto all'eparina standard (67). In una recente meta-analisi di Lim et al. (68) non sono state riscontrate differenze di eventi emorragici ed alterazioni del circuito dialitico tra LMWH ed eparina non frazionata in emodialisi; il lavoro è stato però criticato perché ha considerato studi non omogenei (utilizzo di LMWH diverse e con dosi variabili, eterogenea segnalazione e definizione degli eventi emorragici).

Riassumendo, gli studi scientifici sembrano suggerire la possibilità di utilizzare con successo e sicurezza le LMWH per l'anticoagulazione in emodialisi. Però rimane tuttora da chiarire la loro reale superiorità rispetto all'eparina standard. Il dosaggio ideale da utilizzare per l'anticoagulazione in emodialisi non è ancora ben definito, dato che la maggioranza degli studi in letteratura ha utilizzato dosi e schemi di somministrazione variabili, ed ha spesso incontrato la necessità di modificare le dosi (61, 64, 69-71). Gli effetti anticoagulanti nel circuito extracorporeo nelle modalità dialitiche convettive come emofiltrazione ed emodiafiltrazione potrebbero essere maggiori che in emodialisi standard (23). Un problema aggiuntivo è che il monitoraggio del grado di anticoagulazione con LMWH con aPTT non è accurato e richiede la misurazione dei livelli di antifattore Xa (un livello compreso tra 0.5 e 1.2 IU/mL è raccomandato nella linea venosa del circuito extracorporeo), test non disponibile in tutte le strutture ospedaliere (64). È importante ricordare che la protamina non antagonizza completamente le LMWH, rendendo incompleta ed imprevedibile l'inattivazione in caso di anticoagulazione eccessiva e potenzialmente letale (72). Infine, le LMWH possono indurre, anche se in misura minore, HIT di tipo II. Quando un paziente sviluppa questa patologia con l'uso di eparina standard, le LMWH non possono essere usate come un valido sostituto; data la marcata *cross* reazione (> 90%) tra le LMWH e l'eparina standard in termini di riconoscimento di anticorpi, la trombocitopenia e lo stato di ipercoagulabilità potrebbero persistere anche quando in un paziente con HIT di tipo II l'eparina standard viene sostituita con una LMWH. Senza dubbio, sono necessari ulteriori studi sui rischi e i benefici delle LMWH per l'anticoagulazione intradialitica.

In letteratura sono descritte emorragie severe in

pazienti emodializzati trattati con LMWH per scopi diversi dall'anticoagulazione in dialisi. Farooq et al. hanno descritto 4 casi di soggetti dializzati (1 in dialisi peritoneale) che hanno sviluppato sanguinamento dalle sedi di venipuntura, macroematuria, melena, e soffiatura emorragica pericardica dopo avere assunto soltanto due dosi di LMWH, con un decesso (73). È stata descritta la comparsa di emorragie severe anche da altri Autori (74, 75). Dato che persino i pazienti con insufficienza renale cronica non in trattamento emodialitico sono a rischio di sanguinamento severo se esposti alla terapia con LMWH, molti Autori suggeriscono di preferire l'uso di eparina non frazionata per la profilassi o il trattamento del tromboembolismo venoso nei dializzati (60, 76). Sono state inoltre descritte rare reazioni anafilattiche nei soggetti emodializzati in terapia con LMWH (77).

PENTASACCARIDI

Il fondaparinux sodico è membro di un interessante nuovo gruppo di derivati dell'eparina. È un pentasaccaride sintetico, derivato dalla regione di legame dell'eparina con la molecola di antitrombina ed ha una specifica elevata attività anti-Xa (78) (Fig. 2). La *cross* reattività in caso di anticorpi HIT è molto improbabile perché non si lega ad altre proteine plasmatiche eccetto l'antitrombina, e non si lega al PF4. Per questa ragione potrebbe in futuro essere interessante come anticoagulante alternativo in caso di HIT di tipo II. L'emivita è più lunga rispetto alle LMWH ed è ulteriormente prolungata nell'insufficienza renale. La lunga emivita e i costi elevati limitano l'uso del fondaparinux a speciali indicazioni nei pazienti dializzati.

INIBITORI DIRETTI DELLA TROMBINA

Irudina ricombinante (lepirudina)

L'irudina venne scoperta per la prima volta nella saliva delle sanguisughe (*Hirudo medicinalis*). L'irudina inibisce la trombina attraverso la formazione di complessi non covalenti (Fig. 2). La lepirudina è una preparazione di irudina ricombinante approvata per il trattamento della HIT di tipo II nei pazienti con funzione renale normale. È stata inoltre utilizzata come anticoagulante in emodialisi sia come singolo bolo all'inizio della dialisi che in infusione continua (79). Il suo uso è, però limitato a causa del riscontro di una prolungata emivita negli emodializzati, legata all'escrezione prevalentemente renale, possibile causa di complicazioni da sanguinamento da accumulo non arginabili per l'indisponibilità di un antagonista specifico.

Argatroban, melagatran

L'argatroban è un derivato sintetico della L-arginina ed è un inibitore diretto della trombina (Fig. 2) con emivita breve di 39-51 minuti, che aumenta a 181 minuti nell'insufficienza epatica, ma è invariata nell'insufficienza renale. Negli USA la sostanza è approvata per il trattamento della HIT di tipo II; in Giappone è approvata per l'uso in dialisi. La dose raccomandata prima della dialisi è 0.1 mg/kg seguita da un'infusione di mantenimento di 0.1-0.2 mg/kg per ora per mantenere l'aPTT-INR nella linea venosa a livelli di 1.5-3 (80). Il melagatran è eliminato prevalentemente dai reni; di conseguenza l'emivita è prolungata nei pazienti in dialisi. È probabile che l'argatroban e il melagatran sostituiscano l'irudina nel trattamento della HIT di tipo II per la loro più favorevole farmacocinetica nei pazienti in dialisi.

EPARINOIDI

Sono polisaccaridi polianionici simili all'eparina dotati di una variabile attività anticoagulante. L'eparinoide dermatan solfato induce anticoagulazione inattivando la trombina attraverso il cofattore eparinico II. Il danaparoido è un eparinoide a basso peso molecolare (5.500 Da) costituito da una miscela di eparan solfato (83%), dermatan solfato, e condroitina solfato, estratto dalla mucosa intestinale dei maiali. Inibisce il fattore Xa (attraverso l'AT III) ed il monitoraggio della sua azione anticoagulante richiede la misurazione dell'attività anti-Xa. Gli eparinoidi sono indicati per il trattamento della HIT di tipo II in quanto hanno un basso tasso di cross reattività contro gli anticorpi HIT. Durante il trattamento con danaparoido gli anticorpi HIT possono essere rilevati *in vitro* nel 10% dei casi. Nel 6.5% dei pazienti con HIT di tipo II è stata osservata una persistente o ripetuta trombocitopenia con l'uso del danaparoido (81). Prima della commercializzazione dell'irudina ricombinante, il danaparoido era la sola opzione disponibile per l'anticoagulazione nella HIT di tipo II in Europa. Uno studio non-randomizzato che confronta la lepirudina (irudina ricombinante) con dosi terapeutiche di danaparoido ha mostrato una comparabile efficacia di entrambe le sostanze nel prevenire ulteriore coagulazione e le sequele cliniche. Le complicanze emorragiche erano più frequenti con la lepirudina. Quando il danaparoido era dato a "dose profilattica", c'era più formazione di nuovi coaguli che nella terapia con dose piena (82).

DEFIBROTIDE

Il defibrotide è una sostanza estrattiva di natura poli-

desossiribonucleotidica; aumenta la fibrinolisi e possiede attività antitrombotiche, antiaterosclerotiche ed anti-ischemiche probabilmente legate alla capacità di aumentare selettivamente i livelli di prostaglandine I₂ ed E₂ ed attivatore del plasminogeno e ridurre la concentrazione ematica degli inibitori della plasmina. È stato utilizzato per prevenire la deposizione di fibrina nel circuito di dialisi ottenendo risultati sovrapponibili a quelli conseguiti nei trattamenti con dosi di eparina ridotta; dato che il farmaco ha una blanda attività anticoagulante, è stato suggerito il suo utilizzo nei soggetti ad elevato rischio di sanguinamento. Gli studi presenti in letteratura sono però condotti su piccoli gruppi di pazienti e non sono conclusivi. L'uso del defibrotide in emodialisi non è quindi raccomandato (83).

ANTICOAGULAZIONE NELLA TROMBOCITOPENIA EPARINA-INDOTTA DI TIPO II

Dopo l'inizio dell'emodialisi si osserva spesso una lieve riduzione della conta piastrinica. Tale parametro deve essere monitorato con attenzione perché potrebbe nascondere una complicanza potenzialmente letale definita trombocitopenia eparina-indotta (*heparin-induced thrombocytopenia* - HIT) di tipo II, che richiede provvedimenti diagnostici e terapeutici immediati (84).

HIT DI TIPO I

Entro i primi 2-3 giorni di terapia eparinica si osserva frequentemente una modesta riduzione della conta piastrinica (< 100000/ μ L). Si tratta di una trombocitopenia non immunomediata, verosimilmente legata ad una degranolazione diretta delle piastrine indotta dall'eparina. Questo tipo di trombocitopenia, detta HIT di tipo I, è transitoria e di scarsa rilevanza clinica.

HIT DI TIPO II

La HIT di tipo II si manifesta generalmente 4-10 giorni dopo l'inizio della terapia eparinica e sembra più frequentemente associata all'uso di eparina bovina rispetto alla suina. Questa malattia devastante si verifica quando un anticorpo ("anticorpo HIT") prodotto contro il complesso eparina e PF4 causa consumo ed attivazione delle piastrine a livello sistemico (Fig. 3), generando una trombocitopenia grave (fino a 20.000/ μ L, valori medi 60.000/ μ L). Se si sospetta una HIT di tipo II, bisogna intervenire immediatamente: la somministrazione di eparina deve essere sospesa, anche prima che i risultati di laboratorio confermino la presenza di anticorpi HIT. In alcuni casi, se il paziente è stato precedentemente esposto all'eparina,

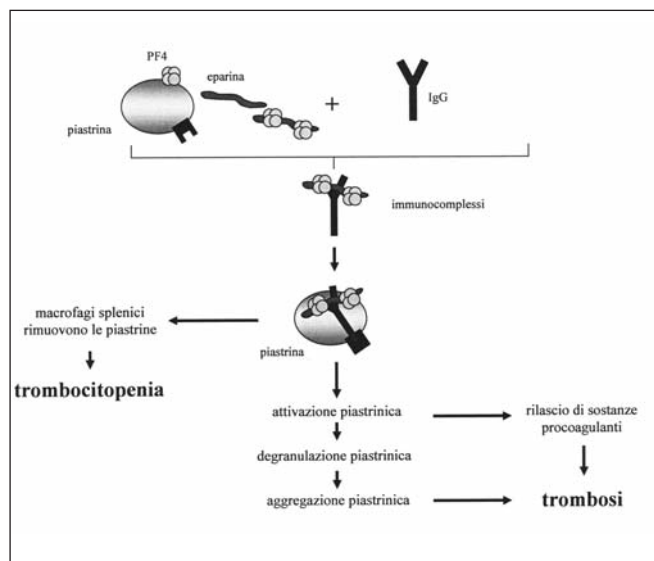


Fig. 3 - Rappresentazione schematica dei maggiori eventi che si manifestano nella trombocitopenia eparina-indotta.

la malattia si può manifestare immediatamente dopo l'inizio della terapia eparinica. In questa patologia la bassa conta piastrinica non si associa a complicazioni emorragiche; al contrario, si verificano fenomeni tromboembolici acuti a livello venoso e arterioso. Tra gli stati di ipercoagulabilità, la HIT di tipo II presenta la maggiore incidenza di formazione di trombi (50% entro 30 giorni). È anche chiamata "sindrome del trombo bianco" per i suoi caratteristici trombi arteriosi bianchi, ricchi di piastrine; questi ultimi si manifestano con un quadro clinico drammatico che comprende ischemia di uno o più arti, infarti a livello cerebrale e miocardico, necrosi intestinale e renale (84). La trombosi venosa è molto più frequente di quella arteriosa (rapporto 4:1) e si manifesta solitamente con quadri di trombosi venosa profonda degli arti (soprattutto inferiori) ed embolia polmonare, raramente con segni di trombosi dei seni cerebrali; le occlusioni agli arti possono causare lesioni gangrenose distali. Le manifestazioni venose sono spesso non interpretate come parte di una HIT di tipo II.

INCIDENZA DI HIT DI TIPO II NEI PAZIENTI DIALIZZATI

L'incidenza di HIT di tipo II nei pazienti trattati con eparina varia dallo 0.1% al 5%, in base alla popolazione studiata ed al tipo di eparina. È più frequente nei pazienti chirurgici che in quelli internistici, ed è più legata all'uso di eparina non frazionata che di LMWH. Il rischio di HIT di tipo II in emodialisi è inferiore a quello della popolazione generale. Gli anticorpi HIT sono rilevati con un'incidenza variabile nei vari studi dal 1.1% al 12% degli emodializzati trattati con eparina, ma solo una piccola minoranza variabile dal 1.7% al

3.8% sviluppa trombocitopenia e trombosi (84).

ANTICOAGULAZIONE NEI PAZIENTI CON HIT DI TIPO II

Nel sospetto di HIT di tipo II tutte le forme di terapia eparinica devono essere sospese, inclusa l'applicazione di pomate con eparina. L'uso di cateteri venosi centrali rivestiti con eparina è proibito; inoltre la chiusura dei cateteri deve essere effettuata con attivatore tissutale del plasminogeno, urochinasi o citrato trisodico, evitando l'uso di eparina non frazionata. Si deve evitare l'uso di LMWH; infatti, pur inducendo la formazione di anticorpi HIT con frequenza ridotta rispetto all'eparina non frazionata, le LMWH hanno un grado elevato di cross reattività successiva all'induzione di anticorpi da eparina non frazionata.

La sola sospensione della terapia eparinica non è sufficiente a risolvere il quadro clinico. Nella HIT di tipo II è infatti indispensabile impostare e mantenere una terapia anticoagulante sistemica con lo scopo di ridurre il rischio potenzialmente letale della formazione di trombi (84). La latenza dell'effetto terapeutico degli anticoagulanti orali e l'elevato rischio di necrosi cutanea da dicumarolico in fase attiva di malattia, rendono necessario trattare temporaneamente il paziente con farmaci antitrombotici alternativi. Le classi di farmaci di provata efficacia sono rappresentate dagli eparinoidi (danaparoidi e dermatan solfato) e dagli inibitori diretti della trombina (lepirudina e argatroban) (29). Tra questi, il dermatan solfato è farmaco a costo minore e più facilmente reperibile in commercio in Italia. È stato utilizzato con beneficio in pazienti affetti da HIT di tipo II con funzione renale normale (infusione endovenosa 0.6 mg/kg/h; target aPTT 1.5-2) (85). Nella nostra esperienza è stato utilizzato in tre casi di HIT tipo II insorta in soggetti emodializzati (infusione endovenosa 0.3 mg/kg/h; target aPTT 1.5-2) ottenendo la risoluzione del quadro clinico in due pazienti; il terzo soggetto ha presentato una recidiva di malattia, trattata con argatroban con beneficio. Il farmaco per il trattamento della HIT di tipo II più citato in letteratura è il danaparoidi, attualmente non disponibile in Italia; lo schema di utilizzo prevede un bolo iniziale (peso corporeo < 55 kg: 1250 U; peso corporeo 55-90 kg: 2500 U; peso corporeo > 90 kg: 3750 U) seguito da un'infusione continua (400 U/h nelle prime 4 ore, poi 300 U/h per 4 ore, poi 150-200 U/h) (target antifattore Xa 0.5-0.8 IU/mL). La lepirudina deve essere utilizzata con cautela nei soggetti con insufficienza renale, in cui lo schema di infusione prevede una riduzione delle dosi (bolo 0.2 mg/kg, mantenimento 0.02 mg/kg/h; target aPTT 1.5-2.5). L'argatroban deve essere usato con cautela nei pazienti epatopatici mentre non è necessario variare le dosi nei soggetti uremici (infusione endovenosa 2

TABELLA I - SCHEMI DI ANTICOAGULAZIONE INTRADIALITICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA HIT TIPO II

		Dose		Commento
Eparinoidi				
Danaparotide (non disponibile in Italia)		< 55 kg	> 55 kg	
	Prima dialisi	2500 UI	3750 UI	
	Seconda dialisi	2000 UI	3750 UI	
	Nelle successive dialisi secondo i livelli di antifattore Xa:			
	anti-Xa < 0,3	2000 UI	3000 UI	
	anti-Xa 0,3-0,35	2000 UI	2500 UI	
	anti-Xa > 0,35	1500 UI	2000 UI	
Dermatan solfato	Bolo iniziale 2-6 mg/kg			Target aPTT: 1,5-3
Inibitori diretti della trombina				
Lepirudina	Prima dialisi bolo 0,1 mg/kg; nelle successive in base secondo aPTT pre-dialisi: bolo 0,05-0,1 mg/kg			Target aPTT: 50-75 sec Elevato rischio di sanguinamento Nessun antidoto disponibile
Argatroban (non disponibile in Italia)	Bolo iniziale 250 mcg/kg Mantenimento 2 mcg/kg/min			Target aPTT: 1,5-3

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; target aPTT 1.5-3). Il pentasaccaride fondaparinux non presenta cross reattività con gli anticorpi HIT e potrebbe essere un interessante alternativa farmacologica; attualmente esiste un'esperienza limitata sul suo utilizzo in questa patologia. Soltanto dopo il raggiungimento di uno stato di anticoagulazione stabile ed il riscontro di una conta piastrinica $> 100000 /\mu\text{L}$ sarà possibile iniziare la terapia anticoagulante orale embricandola con la terapia in atto. Gli anticorpi HIT non sono più rilevabili dopo una media di 85 giorni.

Le opzioni terapeutiche per l'anticoagulazione intradialitica per i pazienti affetti da HIT di tipo II includono la dialisi senza eparina (evitando l'uso di eparina anche nella fase di riempimento iniziale del circuito), la dialisi con anticoagulazione regionale con citrato, l'utilizzo di eparinoide, argatroban ed irudina ricombinante (lepirudina) (29) oppure il passaggio in dialisi peritoneale C'è un'esperienza limitata con questi tre farmaci negli emodializzati. Il danaparotide è stato somministrato in dose singola a 34.4 anti-Xa unità/kg all'inizio della dialisi (86); attualmente non è in commercio in Italia, dove è invece disponibile il dermatan solfato, somministrabile in dose singola o con bolo iniziale e successivo mantenimento (87, 88) (Tab. I). In uno studio randomizzato crossover a tre vie su 13 emodializzati, i seguenti 3 trattamenti con argatroban erano sia efficaci che

sicuri: (A) bolo iniziale 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e bolo addizionale di 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dopo 2 ore; (B) bolo iniziale 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguito da un'infusione di 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, che era fermata un'ora prima della fine della sessione; (C) infusione costante di 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ iniziata 4 ore prima della dialisi e fermata alla fine della sessione (89) (Tab. I). L'irudina ricombinante (lepirudina) è stata somministrata in bolo endovenoso all'inizio della dialisi o come infusione continua (90) (Tab. I). L'anticoagulazione regionale con citrato è una buona opzione per prevenire le recidive di HIT di tipo II quando, scomparsi i segni di laboratorio o clinici di malattia attiva, l'anticoagulazione sistemica con irudina, eparinoide o argatroban non è più indicata, ma l'uso di eparina deve essere evitato.

EVITARE L'USO DI EPARINA NEI PAZIENTI CON HIT TIPO II

La ripresa dell'eparina standard o di LMWH dopo la guarigione da una HIT tipo II nei pazienti emodializzati non è raccomandabile, dato che in letteratura non ci sono dati disponibili sulla sicurezza di questo approccio e si potrebbe indurre la riattivazione della malattia.

TEST DI VERIFICA**7) Le LMWH non sono:**

- Frammenti dell'eparina non frazionata di peso molecolare di circa 5.000 daltons
- Agenti inibitori del fattore Xa
- Intercambiabili tra loro, avendo proprietà farmacocinetiche ed attività anti-Xa simili
- Causa di trombocitopenia eparina-indotta di tipo II
- Incompletamente antagonizzate dalla protamina.

8) Quale affermazione sulla HIT di tipo II è falsa?

- È una complicanza potenzialmente letale della terapia eparinica
- È caratterizzata dall'insorgenza di una rapida riduzione della conta piastrinica dopo 4-10 giorni di terapia eparinica
- È caratterizzata soprattutto da manifestazioni emorragiche severe
- Il suo sospetto impone l'immediata sospensione della terapia di eparinica
- È una patologia immunomediata.

9) Quale dei seguenti anticoagulanti non può essere utilizzato nella HIT di tipo II?

- LMWH
- Danaparotide
- Irudina ricombinante
- Argatroban
- Citrato.

RIASSUNTO

La diffusione della dialisi extracorporea su larga scala divenne possibile solo dopo gli anni '40 grazie alla sopraggiunta disponibilità di membrane di acetato di cellulosa (cellophane) e dell'eparina per potere attuare l'anticoagulazione del sangue. L'eparina non frazionata è tuttora l'anticoagulante più utilizzato, ma alcune sue potenziali e gravi complicanze, quali l'emorragia e la trombocitopenia eparina-indotta di tipo II, hanno portato allo sviluppo di metodi alternativi per bloccare la cascata coagulativa. Consistono nell'uso di "dialisi con basse dosi di eparina", "dialisi senza eparina", eparinizzazione regionale, eparina a basso peso molecolare, citrato, prostaciclina, nafamostat, eparinoide a basso peso molecolare ed inibitori diretti della trombina, e presentano sicurezza, efficacia e costi differenti. In generale, il miglior trattamento dei pazienti con emorragia in atto o ad elevato rischio di sanguinamento consiste nella dialisi senza eparina. Gli eparinoidi a basso peso molecolare e gli inibitori diretti della trombina (irudina ricombinante o argatroban) sono utili per l'anticoagulazione intradialitica nei rari casi di trombocitopenia eparina-indotta di tipo II, che non possono essere trattati con eparina.

BIBLIOGRAFIA

- Lane DA, Bowry SK. The scientific basis for selection of measures of thrombogenicity. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 9: 18-28.
- Panichi V, Casarosa L, Gattai V, et al. Protein layer on hemodialysis membranes: a new immunohistochemistry technique. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 305-8.
- Cases A, Reverter JC, Escolar G, Sanz C, Sorribes J, Ordinas A. In vivo evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. *Artif Organs* 1997; 21: 330-4.
- Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1416-21.
- Cameron JS. Practical haemodialysis began with cellophane and heparin: the crucial role of William Thalheimer (1884-1916). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1086-91.
- Haas G. Dialysieren des strömendes Blutes am Lebeden. *Klin Wochenschr* 1925; 2: 1888.
- Haas G. Die Methoden der Blutauswaschung. *Aberhalden's Handb Biol Arbeitsmethoden* 1935; Abt V teil 8: 717-54.
- Maclean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250-7.
- Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation - heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol* 1918; 47: 328-41.
- Baird RJ. The story of heparin - as told by sketches from the lives of William Howell, Jay Maclean, Charles Best and Gordon Murray. *J Vasc Surg* 1990; 11: 4-18.
- Marcum IA. The development of heparin in Toronto. *J Hist Med Allied Sci* 1997; 52: 310-37.
- Fagette P. Hemodialysis 1912-1945: no medical technology before its time. *ASAIO J* 1999; Part I: 45: 238-49; Part II: 45: 379-91.
- Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988; 1: 1205-8.
- Spijker HT, Graaff R, Boonstra PW, Busscher HJ, van Oeveren W. On the influence of flow conditions and wettability on blood material interactions. *Biomaterials* 2003; 24: 4717-27.
- O'Brien JR. Shear-induced platelet aggregation. *Lancet* 1990; 335: 711-3.
- Bonomini M, Sirolli V, Stuard S, Settefrati N. Interactions

- between platelets and leukocytes during hemodialysis. *Artif Organs* 1999; 23: 23-8.
17. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Organs* 1999; 23: 29-36.
 18. Gorbet MB, Sefton MV. Leukocyte activation and leukocyte procoagulant activities after blood contact with polystyrene and polyethylene glycol-immobilized polystyrene beads. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 345-55.
 19. Basmadjian D, Sefton MV, Baldwin SA. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations. *Biomaterials* 1997; 18: 1511-22.
 20. Keuren JF, Wielders SJ, Willems GM, et al. Thrombogenicity of polysaccharide-coated surfaces. *Biomaterials* 2003; 24: 1917-24.
 21. McClung WG, Clapper DL, Hu SP, Brash JL. Lysine-derivatized polyurethane as a clot lysing surface: conversion of adsorbed plasminogen to plasmin and clot lysis in vitro. *Biomaterials* 2001; 22: 1919-24.
 22. Frank RD, Müller U, Lanzmich R, Groeger C, Floege J. Anticoagulant-free Genius® haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1013-8.
 23. Klingel R, Schaefer M, Schwarting A, et al. Comparative analysis of procoagulatory activity of hemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration with a polysulfone membrane (APS) and with different modes of enoxaparin anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 164-70.
 24. van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, Egbers PH, Kingma WP, Boerma EC. Filter run time in CVVH: pre- versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation. *Blood Purif* 2005; 23: 175-80.
 25. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in haemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney Int* 2001; 60: 1972-81.
 26. Cardigan RA, McGloin H, Mackie IJ, Machin SJ, Singer M. Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 55: 1568-74.
 27. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 (Suppl. 1): S7-15.
 28. Fischer KG. Haemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, ed. *Heparin-induced thrombocytopenia*, New York: Marcel Dekker, 2004; 509-30.
 29. European best practice guidelines for haemodialysis (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 7): 63-71.
 30. Opatrny K Jr, Bouda M, Kohoutkova L, Vit L, Sefrna F. A clinical study to assess the effect of heparin in dialyzer rinsing. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 112-8.
 31. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 181-7.
 32. Teien AN, Bjoornson J. Heparin elimination in uraemic patients on haemodialysis. *Scand J Haematol* 1976; 17: 29-35.
 33. Taylor JE, Belch JJ, McLaren M, Henderson IS, Stewart WK. Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 182-90.
 34. Clyne N, Lins LE, Egberg N. Long-term effects of erythropoietin treatment on the coagulation system during standardized hemodialysis. *Clin Nephrol* 1995; 43: 260-7.
 35. Gretz N, Quintel M, Ragaller M, et al. Low-dose heparinization for anticoagulation in intensive care patients on continuous haemofiltration. *Contrib Nephrol* 1995; 116: 130-5.
 36. Schultze G, Hollmann S, Sinah P. Formation of thrombin-antithrombin III complex using polyamide and haemophan dialyzers. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 370-3.
 37. Wright MJ, Woodrow G, Umpleby S, Hull S, Brownjohn AM, Turney JH. Low thrombogenicity of polyethylene glycol-grafted cellulose membranes does not influence heparin requirements in haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 36-42.
 38. Lohr JW, Schwab SJ. Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 961-75.
 39. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979; 16: 513-8.
 40. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 32-5.
 41. Stamatiadis DN, Helioti H, Mansour M, Pappas M, Bokos JG, Stathakis CP. Hemodialysis for patients bleeding or at risk for bleeding, can be simple, safe and efficient. *Clin Nephrol* 2004; 62: 29-34.
 42. Schwab SJ, Onorato JJ, Sharar LR, Dennis, PA. Hemodialysis without anticoagulation. One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding. *Am J Med* 1987; 83: 405-10.
 43. Gordon LA, Perkins HA, Richards V, Rukes JM, Simon ER. Studies in regional heparinization. II. Artificial-kidney hemodialysis without systemic heparinization; preliminary report of a method using simultaneous infusion of heparin and protamine. *N Engl J Med* 1956; 255: 1063-6.
 44. Maher JF, Lapierre L, Schreiner GE, et al. Regional heparinization for hemodialysis. *N Engl J Med* 1963; 268: 451.
 45. Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP. Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1966; 12: 207-9.
 46. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983; 308: 258-61.
 47. Von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Regional anticoagulation-hemodialysis with hypertonic sodium tricitrate. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 196-201.
 48. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, Oe PL, Donker AJ, van der Meulen J. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1228-33.
 49. Flanigan MJ, Von Brecht JH, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of dialysis: A controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 147-53.
 50. Apsner R, Buchmayer H, Gruber D, Sunder-Plassmann G. Citrate for long-term hemodialysis: Prospective study of 1,009 consecutive high-flux treatments in 59 patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 557-64.
 51. Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, Hall JC, Crow JW, Cato A. Epoprostenol (PGI₂ prostacyclin) during high risk hemodialysis preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 818-25.
 52. Novacek G, Kapiotis S, Jilma B, et al. Enhanced blood coagulation and enhanced fibrinolysis during haemodialysis with prostacyclin. *Thromb Res* 1997; 88: 283-90.
 53. Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, Crow JW, Zin JM, Diehl JH. Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium (prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1991; 9: 296-304.
 54. Ota K, Kawaguchi H, Takahashi K, Ito K. A new prostacyclin analog - an anticoagulant applicable to hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 419-24.
 55. Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazama M, Mimura N,

- Hirasawa Y. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for haemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 1993; 64: 376-81.
56. Matsuo T, Kario K, Nakao K, Yamada T, Matsuo M. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in haemodialysis patients with a bleeding risk. *Haemostasis* 1993; 23: 135-41.
 57. Inagaki O, Nishian Y, Iwaki R, Nakagawa K, Takamitsu Y, Fujita Y. Adsorption of nafamostat mesilate by hemodialysis membranes. *Artif Organs* 1992; 16: 553-8.
 58. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
 59. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2036-42.
 60. Mosenkis A, Berns JS. Use of low molecular weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 411-41.
 61. Klingel R, Schwarting A, Lotz J, Eckert M, Hohmann V, Hafner G. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open-label post-certification study. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 211-7.
 62. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for hemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698-703.
 63. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK, et al. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 531-8.
 64. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 990-5.
 65. Lai KN, Wang AY, Ho K, et al. Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 721-6.
 66. Nurmohamed MT, ten Cate J, Stevens P, Hoek JA, Lins RL, ten Cate JW. Long-term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients. A comparison with standard heparin. *ASAIO Trans* 1991; 37: M459-61.
 67. Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M. Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol* 2002; 22: 58-66.
 68. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-206.
 69. Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385-90.
 70. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84: 800-4.
 71. Anastassiades E, Lane DA, Ireland H, Flynn A, Curtis JR. A low molecular weight heparin ("fragmin") for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin Nephrol* 1989; 32: 290-6.
 72. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 116: 178-86.
 73. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 531-7.
 74. Antonelli D, Fares L 2nd, Anene C. Enoxaparin associated with huge abdominal wall hematomas: a report of two cases. *Am Surg* 2000; 66: 797-800.
 75. Kruzel-Davila E, Frajewicki V, Kushnir D, Eyal A, Kohan R. Retroperitoneal hematoma in a hemodialysis patient receiving low molecular weight heparin. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 611-2.
 76. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM. Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: a practical guide to clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 385-95.
 77. Tejedor Alonso MA, Lopez Revuelta K, Garcia Bueno MJ, et al. Thrombocytopenia and anaphylaxis secondary to heparin in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 2005; 63: 236-40.
 78. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344: 619-25.
 79. Van Wyk V, Badenhorst PN, Luus HG, Kotze HF. A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 1338-43.
 80. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003; 16: 61-7.
 81. Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J, et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999; 115: 1616-20.
 82. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85: 950-7.
 83. Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993; 45: 259-94.
 84. Chang J, Parikh C. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006; 19: 297-304.
 85. Taliani MR, Agnelli GA, Nenci GC, Gianese F. Dermatan sulphate in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1999; 104: 87-9.
 86. Henny CP, ten Cate H, Surachno S, et al. The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 460-2.
 87. Nurmohamed MT, Knipscheer HC, Stevens P, et al. Clinical experience with a new anti-thrombotic (dermatan sulfate) in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 166-71.
 88. Boccardo P, Melacini D, Rota S, et al. Individualized anticoagulation with dermatan sulphate for haemodialysis in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2349-54.
 89. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66: 2446-53.
 90. Fischer KG, van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1999; 56: S46-50.