

RISCHIO EMORRAGICO NELL'UTILIZZO DI EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE NEL PAZIENTE NEFROPATICO?

Silvia Lai, Biagio Barbano, Rosario Cianci, Antonietta Gigante, Domenico Di Donato, Bledian Asllanaj, Mira Dimko, Amalia Mariotti, Santo Morabito, Francesco Pugliese

Dipartimento di Nefrologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

The risk of bleeding associated with low molecular weight heparin in patients with renal failure

Cardiovascular mortality and morbidity are higher in patients with chronic renal disease than in the general population. Patients with chronic renal disease are in the highest risk group for thromboembolic disease and many clinical trials have demonstrated the greater safety and efficacy of low-molecular-weight heparin (LMWH) versus unfractionated heparin (UFH). LMWH is cleared only by the kidneys while UFH is cleared by the renal and hepatic routes. Furthermore, LMWH has a significant accumulative effect in patients with impaired renal function (creatinine clearance <30 mL/min). The aim of this study was to evaluate the risk of bleeding when LMWH is used as an anticoagulant in hemodialysis or for treatment of acute thromboembolic disease in patients with renal failure.

Twenty-one adult patients were enrolled, 13 with end-stage renal disease requiring chronic hemodialysis and 6 with acute thromboembolic disease and severe renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min). Group A consisted of 13 patients receiving LMWH (enoxaparin 60 IU/kg/day) for preventing thrombosis of the extracorporeal dialysis circuit. Group B consisted of 8 patients with acute thromboembolic disease receiving LMWH (enoxaparin 60 IU/kg/day). In all patients anti-Xa activity was measured by a chromogenic assay (HEMONOX). In the first group 2 blood samples were taken during the dialysis session (2-4 hours) and a third sample after the end of the session up to 48 hours following enoxaparin injection; in the second group a blood sample was taken 4 days after the start of LMWH treatment, 2 hours after its daily administration.

In group A, all dialysis sessions were performed with no minor or major bleeding. Anti-Xa activity was highest 2 hours after the start and remained above 100 seconds after the end of the session, while 44 hours after injection, at the start of the next dialysis session, it was low or absent (<100 seconds). In the second group there were 2 major bleeding episodes, 2 minor bleeding episodes, 1 prolonged time to hemostasis after needle removal, and 2 bleeding episodes at the vascular access site (central venous catheter). Anti-Xa activity was consistently higher than 200 seconds (therapeutic target range: 100-200 seconds) and showed interindividual variability (in 2 patients the anti-Xa time was more than 900 seconds), indicating a high risk of bleeding.

LMWH seems to be as effective and safe as UFH in terms of bleeding complications and in preventing extracorporeal circuit thrombosis in patients on hemodialysis. Our results indicate that it is preferable to avoid invasive procedures for 12 hours following a dialysis session performed with LMWH anticoagulation because the anticoagulant effect lasted at least 4 hours after its injection. These data suggest that in patients with acute thromboembolic events and severe renal insufficiency, standard anticoagulation with LMWH is not recommended because of an increased risk of major and minor bleeding.

Conflict of interest: None

Financial support: Authors have not received financial support for the editing of the manuscript and the course of the study

Informed consent: The Ethics Committee has not considered authorization necessary

KEY WORDS:

Low molecular weight heparin (LMWH), Unfractionated heparin (UFH), Anti-Xa factor, Chronic renal disease, Risk of bleeding

PAROLE CHIAVE:

Eparina a basso peso molecolare, Eparina non frazionata, Fattore anti-Xa, Insufficienza renale cronica, Rischio emorragico

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Silvia Lai
Dipartimento di Nefrologia
Università degli Studi "La Sapienza"
Viale dell'Università 37
00185 Roma
e-mail: silvlai@tin.it

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbidità nei pazienti uremici con percentuale di mortalità doppia ed esordio precoce rispetto alla popolazione generale (1-3).

Per questo motivo tali pazienti avranno un'elevata probabilità di sviluppare una patologia trombotica a livello cardiaco, cerebrale o periferico, con possibilità di trattamento chirurgico o endovascolare e quindi di essere sottoposti a terapia anticoagulante.

Molti studi hanno messo a confronto e riportato una maggiore efficacia e sicurezza nell'utilizzo dell'LMWH rispetto all'utilizzo dell'UFH (4-6). È inoltre indubbia la maggiore maneggevolezza dell'LMWH, la possibilità di effettuare la terapia a domicilio del paziente anche in monosomministrazione, sottocute, senza frequenti controlli della coagulazione. La UFH presenta importanti limitazioni farmacocinetiche che causano inadeguati livelli di anticoagulazione, richiedendo un assiduo monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) tuttavia la LMWH presenta una eliminazione esclusivamente renale e quindi l'accumulo in pazienti con ClCr <30 mL/min sarà maggiore rispetto all'UFH, che ha eliminazione sia epatica che renale.

SCOPO DEL LAVORO

Lo scopo di questo studio è valutare e determinare il rischio emorragico dell'utilizzo di LMWH sia come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti in trattamento emodialitico cronico trisettimanale (HD) che in pazienti con IRA o IRC (ClCr <30 mL/min) affetti da eventi trombotici acuti.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Per lo scopo del nostro studio sono stati arruolati 21 pazienti, successivamente divisi in due gruppi. Gruppo A composto da 13 pazienti adulti (9 uomini e 4 donne con età media di 55 anni) affetti da IRC sottoposti a trattamento emodialitico trisettimanale della durata di 4 ore. I criteri di inclusione sono stati: età maggiore di 18 anni, trattamento emodialitico cronico da almeno 3 mesi, funzione renale residua assente (anuria), utilizzo routinario di enoxaparina come anticoagulante del circuito extracorporeo con una dose media di 60 UI/kg. I criteri di esclusione sono stati: anemia (Hb <10 g/dL), traumi, interventi chirurgici, infezioni ed emorragie recenti (<1 mese), somministrazione di eparina

tra una seduta emodialitica e l'altra. Gruppo B composto da 8 pazienti adulti (5 uomini e 3 donne con età media di 50 anni), con IRA o IRC (ClCr <30 mL/min) sottoposti a trattamento con LMWH a 60 UI/kg/die per malattie vascolari associate (4 trombosi venose profonde, 2 sindromi coronariche acute, 1 profilassi per intervento chirurgico ortopedico, 1 IMA trattato con by-pass aorto-coronarico).

Tecnica emodialitica

Le caratteristiche del trattamento emodialitico erano le stesse per tutti i pazienti: bicarbonato-dialisi *standard*, membrane sintetiche a basso flusso con basso coefficiente di ultrafiltrazione (9 mL/h/mmHg) durata del trattamento 4 ore, flusso ematico 300 mL/min, flusso dialisato 500 mL/min, K nel dialisato 2 mEq/L, circuito extracorporeo preparato con 2 L di soluzione salina, l'eno-xaparina veniva somministrata e.v. in bolo all'inizio di ogni trattamento. La dose media di enoxaparina è 60 UI/kg (4000+-500 UI), aggiustando il dosaggio sul peso secco del paziente.

Eparina

Le LMWH sono derivate con metodi chimici ed enzimatici dall'eparina *standard* (glicosaminoglicano solfato) e presentano una minore inibizione della trombina agendo prevalentemente sul fattore Xa. L'eno-xaparina sodica, frequentemente utilizzata, è una eparina a basso peso molecolare con un peso molecolare medio di circa 4500 daltons, con elevata attività anti-Xa (circa 100 UI/mg) e bassa attività anti-IIa o anti-trombinica (circa 28 UI/mg). La biodisponibilità assoluta di enoxaparina sodica dopo iniezione sottocutanea, basata sull'attività anti-Xa, è vicina al 100%. L'attività anti-Xa plasmatica massima si osserva mediamente dopo 3-5 ore dalla somministrazione sottocutanea e dopo 2 ore dalla somministrazione e.v.

Il volume di distribuzione dell'attività anti-Xa dell'eno-xaparina è di circa 5 litri ed è simile al volume ematico.

Esami di laboratorio

Fattore anti-xa

Nei pazienti emodializzati cronici (Gruppo A) il fattore anti-Xa è stato misurato nella seduta infrasettimanale a 44 ore di distanza dalla precedente somministrazione di enoxaparina, prima dell'inizio del trattamento, dopo 2 ore dalla somministrazione ed alla fine del trattamento dopo 4 ore dalla somministrazione del farmaco. Nei pazienti con IRA o IRC (Gruppo B) il fattore anti-Xa veniva misurato dopo 4 giorni dalla prima somministrazione random nelle 24 ore. Il fattore

anti-Xa è stato determinato attraverso un sistema cromogenico (HEMONOX) che utilizza come reagente un fattore tissutale ricombinante di cervello di coniglio con stabilizzatori e tamponi e come campione 0.015 mL di sangue intero fresco. Tale test utilizza un monitoraggio della coagulazione, ottico e meccanico, viene effettuato attraverso uno strumento portatile che permette la determinazione al letto del paziente ed utilizza solo 0.015 mL (una goccia di sangue), invece dei 2 cc necessari per gli apparecchi di vecchia generazione o della provetta (almeno 5-6 cc) necessaria per le valutazioni laboratoristiche della coagulazione *standard*. Questo appare particolarmente rilevante in quei pazienti che presentano continue perdite ematiche legate alla procedura emodialitica. Il valore basale dell'HEMONOX è nel range di 70-85 secondi (19). Un valore basale dell'HEMONOX uguale o maggiore a 100 secondi indica una recente somministrazione sottocute o e.v. di LMWH. Sono stati inoltre valutati fenomeni di sanguinamento maggiore o minore, coagulazione parziale e/o totale del circuito extracorporeo, sia delle linee che dei pozzetti, ed il tempo di arresto della perdita ematica a livello degli accessi vascolari una volta estratti gli aghi. La definizione di sanguinamento maggiore si basa sulla riduzione dei livelli di Hb, sulla necessità di trasfusioni ematiche, sul coinvolgimento di organi critici e su un eventuale decesso. Venivano effettuati i controlli *standard* della coagulazione (es. emocromocitometrico, es. del sangue periferico, PT, aPTT, INR, PTT) in coincidenza dei controlli del fattore Xa.

Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il test di Fisher e di ANOVA. Tutti i confronti Post Hoc (T0 vs T1; T0 vs T2; T1 vs T2) sono significativi a $p < 0.00001$.

RISULTATI

Nei pazienti del gruppo A durante tutte le sessioni emodialitiche è stata mantenuta una efficace anticoagulazione, non sono stati riportati episodi di sanguinamento maggiore o minore. In due casi si è verificata una parziale coagulazione del circuito a livello del pozzetto venoso ed in un caso una parziale coagulazione del circuito a livello delle linee ematiche. Non sono stati evidenziati prolungamenti nel tempo di arresto della perdita ematica a livello degli accessi vascolari in nessun paziente. I dosaggi del fattore anti-Xa hanno mostrato un picco dopo 2 ore dalla somministrazione, una parziale anticoagulazione del paziente anche dopo 4 ore dalla somministrazione di enoxaparina ed

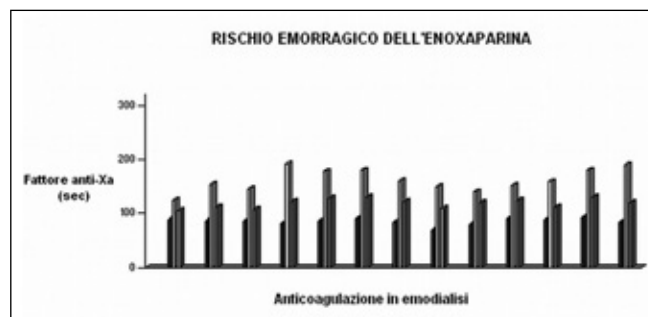


Fig. 1 - Gruppo A: Dosaggio del fattore anti Xa prima dell'utilizzo dell'enoaparina, a 2h ed a 4h dalla somministrazione nel circuito extracorporeo nei pazienti in trattamento emodialitico.

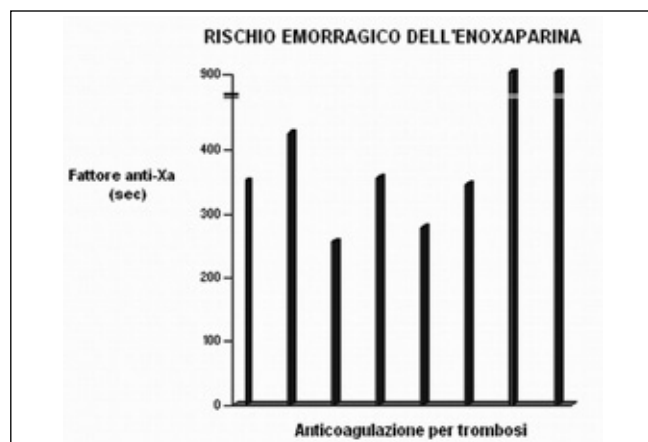


Fig. 2 - Gruppo B: Dosaggio fattore anti Xa nei pazienti sottoposti a trattamento con enoxaparina per eventi trombotici acuti, affetti da IRA o IRC (ClCr < 30 mL/min).

un ritorno al range di normalità (<100 sec) prima della successiva seduta emodialitica (dopo 48 ore dalla precedente somministrazione di enoxaparina). Gli altri esami ematochimici della coagulazione sono risultati tutti nella norma. Nei pazienti del gruppo B non sono stati evidenziati episodi embolici o recidive di malattia ma sono stati evidenziati due episodi di sanguinamento maggiore, due episodi di sanguinamento minore, un aumento del tempo di arresto della perdita ematica a livello degli accessi vascolari e due episodi di perdita ematica a livello del catetere bilume in vena femorale. I risultati del dosaggio di fattore anti-Xa hanno mostrato un livello persistentemente superiore al range considerato terapeutico (>200 sec; range terapeutico: 100-200 sec) con una notevole variabilità di risposta fra i vari pazienti (in due pazienti il fattore anti-Xa è risultato non dosabile >900 sec) (Figg. 1, 2).

DISCUSSIONE

È noto che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale sono esposti ad un elevato rischio

di sviluppo di malattia cardiovascolare e che quest'ultima è considerata la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti in dialisi (40-50%) (1-3). Alcuni *trials* clinici (7, 8) hanno dimostrato una maggiore efficacia e sicurezza dell'LMWH nella profilassi e nella terapia delle trombosi sia arteriose che venose. Le principali indicazioni sono rappresentate dalla sindrome coronarica acuta, dalla sindrome nefrosica severa, dall'embolia polmonare, dalla trombosi venosa profonda, dalla profilassi per episodi tromboembolici in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici maggiori (ginecologici, ortopedici), in pazienti portatori di protesi valvolari, oppure affetti da fibrillazione atriale. Importanti studi clinici (9-11) hanno mostrato una riduzione significativa dell'incidenza e della mortalità in pazienti con IMA, angina ricorrente o refrattaria, sindrome coronarica acuta, embolia polmonare e nella prevenzione di TVP in pazienti con ictus ischemico acuto. In una meta-analisi di studi clinici randomizzati l'eparina a basso pm è risultata associata ad una riduzione significativa del rischio di sanguinamento maggiore e minore nell'intervento di PTA a livello coronarico con un'efficacia simile o maggiore rispetto al doppio *endpoint* di morte ed IMA. Lo studio POLONIA ha evidenziato una riduzione di restenosi dopo l'applicazione di uno *stent* coronarico in pazienti sottoposti a somministrazione locale di enoxaparina rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento con UFH. In seguito a queste considerazioni l'utilizzo dell'LMWH è andato sempre aumentando negli ultimi anni (10).

È indubbia la maggiore maneggevolezza del farmaco, la possibilità di effettuare la terapia a domicilio del paziente anche in monosomministrazione e sottocute, senza la necessità di controlli ed aggiustamenti terapeutici frequenti.

L'UFH, al contrario, presenta una notevole variabilità nei livelli di anticoagulazione con eventuale necessità di ricovero, anche con effetti collaterali non emorragici, rappresentati da osteoporosi e trombocitopenia, presenti in minore misura o assenti nel trattamento con la LMWH (12-15).

A differenza dell'UFH che ha un'eliminazione renale ed epatica, l'LMWH presenta una eliminazione esclusivamente renale e quindi, in pazienti con $CLCr < 30$ mL/min, sia il tempo di dimezzamento che l'accumulo sarà maggiore rispetto all'UFH. Gli ultimi *trials* clinici (14) riportano un'emivita maggiore di 1.36-2.77 volte nei soggetti con insufficienza renale rispetto ai soggetti sani. Per questo motivo l'utilizzo dell'LMWH nei pazienti con $CLCr < 30$ mL/min è molto controverso. Sono stati segnalati numerosi casi di sanguinamento maggiore in pazienti con IRA o IRC sottoposti a terapia con enoxaparina. Altri fattori che sembrano aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti trattati con LMWH sono l'età avanzata, l'obesità, la gravidanza e l'utilizzo con-

comitante di terapia antiaggregante (16, 17).

Inoltre utilizzando l'UFH è possibile monitorizzare il tempo di coagulazione con il semplice dosaggio dell'aPTT, esame poco costoso e con disponibilità di un antidoto (solfato di protamina).

Per monitorizzare LMWH è necessario dosare il fattore anti-Xa, analisi molto costosa, che non viene effettuata di routine sia nei reparti che nei laboratori e il solfato di protamina risulta poco efficace come antidoto (18, 19). Il trattamento con emodialisi non influenza la farmacocinetica dell'LMWH. Infatti, le membrane a bassa permeabilità non modificano l'attività plasmatica anti fattore Xa, mentre è riportata in letteratura solo una scarsa eliminazione di questa eparina con le membrane ad alta permeabilità (20, 21).

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi cronica trisettimanale, l'LMWH viene spesso utilizzata efficacemente come anticoagulante del circuito extracorporeo, con modificazioni farmacocinetiche che non sembrano essere clinicamente rilevanti. Il rischio di sanguinamento, maggiore o minore, aumenta invece nei pazienti sottoposti a trattamento quotidiano con enoxaparina per malattie trombotiche associate (22, 23).

Nel nostro lavoro i pazienti sottoposti a trattamento con enoxaparina (60 UI/kg) durante le sedute emodialitiche trisettimanali non hanno presentato episodi di sanguinamento maggiore o minore (24). Pertanto la dose è risultata efficace e sicura nella scoagulazione del circuito extracorporeo, mentre un dosaggio inferiore presenterebbe un rischio eccessivo di coagulazione del circuito (25, 26).

Il fattore anti-Xa dosato nei pazienti 48 ore dopo l'ultima somministrazione risultava basso (70-80 sec) confermando quindi il mancato o scarso accumulo del farmaco se utilizzato solo durante le sedute emodialitiche trisettimanali (27, 28). Visto il perdurare dell'anticoagulazione anche dopo 12 ore dalla somministrazione dell'LMWH, nel caso vi fosse la necessità di effettuare manovre invasive o interventi chirurgici in prossimità di una seduta emodialitica è consigliabile effettuare il trattamento senza l'utilizzo di eparina (29). I pazienti sottoposti a trattamento quotidiano con enoxaparina (60UI/kg/die) non hanno presentato episodi embolici o recidive, ma hanno presentato due episodi di sanguinamento maggiore, due episodi di sanguinamento minore, un aumento del tempo di arresto della perdita ematica dagli accessi vascolari e due episodi di perdita ematica a livello del catetere femorale per accesso emodialitico. Il dosaggio del fattore anti-Xa ha mostrato dei valori costantemente superiori al *range* terapeutico (>200 sec) fino ad arrivare (in due pazienti) ad un valore fuori scala (>900 sec). Pertanto il suo accumulo appare notevole se utilizzato quotidianamente nel trattamento di patologie trombotiche con un notevole aumento del rischio emorragico

nei pazienti con $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ anche se con una conservata efficacia terapeutica (30).

CONCLUSIONI

Visti i risultati di questo lavoro, tenendo presente l'esiguo numero di pazienti su cui è stato effettuato, ci sembra ragionevole suggerire l'utilizzo indifferente di UFH o di LMWH come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti sottoposti a terapia emodialitica cronica trisettimanale, dove l'utilizzo dell'eparina (60 UI/kg) non ha determinato fenomeni di accumulo o sanguinamenti maggiori o minori, e dove il dosaggio del fattore anti-Xa ha mostrato un picco a due ore dalla somministrazione nel range terapeutico (100-200 sec) ed un completo ritorno nel range della normalità dopo 48 ore cioè prima della successiva seduta emodialitica. Persiste però un'attività anticoagulante alla fine della seduta emodialitica, anche se non tale da determinare un aumento del tempo di arresto dell'emorragia a livello degli accessi vascolari, (dopo 4 ore dalla somministrazione), si consiglia pertanto di posticipare di almeno 12 ore eventuali interventi o procedure invasive rispetto al trattamento emodialitico, oppure se questo non è possibile, effettuare un trattamento senza eparina.

Invece in pazienti con IRA o IRC ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) affetti da patologie vascolari associate è preferibile non utilizzare l'eparina, oppure utilizzare dosaggi ridotti in monosomministrazione, in quanto presenta un maggiore accumulo e un maggiore rischio emorragico.

In questi pazienti è preferibile utilizzare l'UFH anche come anticoagulante del circuito extracorporeo in caso di trattamento emodialitico. Tali pazienti presentando condizioni cliniche scadute possono essere sottoposti ad esami con mezzo di contrasto, per lo stato ipercatabolico a cui spesso vanno incontro, per la somministrazione di farmaci o terapia parenterale che può portare ad un eccessivo accumulo di liquidi e pertanto richiedere delle sedute dialitiche supplementari.

RIASSUNTO

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei pazienti uremici. Questi pazienti hanno un'elevata probabilità di sviluppare patologia trombotica a livello cardiaco, cerebrale o periferico e quindi di essere sottoposti a terapia anticoagulante. Alcuni trials clinici hanno dimostrato mag-

giore efficacia e sicurezza dell'eparina a basso peso molecolare (LMWH) rispetto all'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH). LMWH presenta un'eliminazione esclusivamente renale e quindi l'accumulo in pazienti con $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ sarà molto maggiore rispetto all'UFH, che ha anche eliminazione epatica oltre che renale. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare e determinare il rischio emorragico dell'LMWH come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti in trattamento emodialitico cronico trisettimanale (HD) (Gruppo A) e in pazienti con IRA o IRC ($\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$) affetti da eventi trombotici acuti (Gruppo B).

Nel gruppo A non sono stati riportati episodi di sanguinamento maggiore o minore durante tutte le sessioni emodialitiche. I dosaggi del fattore anti-Xa hanno mostrato un picco a 2 h dalla somministrazione, una parziale anticoagulazione a 4 h ed un ritorno al range di normalità ($< 100 \text{ sec}$) prima della successiva seduta emodialitica. Nel gruppo B sono stati evidenziati due episodi di sanguinamento maggiore, due episodi di sanguinamento minore, un aumento del tempo di arresto della perdita ematica dagli accessi vascolari e due episodi di perdita ematica dal catetere femorale. I risultati del dosaggio di fattore anti-Xa hanno mostrato un livello persistentemente superiore al range terapeutico (100-200 sec) con una notevole variabilità di risposta fra i vari pazienti, aumentando il rischio emorragico in modo significativo.

Sembra ragionevole suggerire l'utilizzo indifferente di UFH o di LMWH come anticoagulante del circuito extracorporeo nei pazienti in HD. Nei pazienti con IRA o IRC affetti da eventi trombotici acuti è preferibile non utilizzare LMWH, oppure utilizzare dosaggi ridotti e comunque in monosomministrazione, per il maggiore accumulo e il maggiore rischio emorragico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo e/o lo svolgimento dello studio.

STUDI SPERIMENTALI SU ESSERI UMANI

Il comitato etico ha ritenuto l'autorizzazione non necessaria.

BIBLIOGRAFIA

- Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119 (5): 671-9. Epub 2009 Jan 26.
- Saran AM, DuBose TD Jr. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2 (6): 425-34.
- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16 (2): 101-5.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144 (9): 673-84.
- 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 (12): 3192-206.
- 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 (3): 531-8.
- Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar W. COR-TES Investigators. Clivarin: Assessment of Regression of Thrombosis, Efficacy, and Safety. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626-31.
- Dumaine R, Borentain M, Bertel O, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167 (22): 2423-30.
- Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369 (9570): 1347-55.
- Kiesz RS, Buszman P, Martin JL, et al. Local delivery of enoxaparin to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial: Polish-American Local Lovenox NIR Assessment study (The POLONIA study). *Circulation* 2001; 103 (1): 26-31.
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140 (3): 175-83.
- Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 782-98.
- Harenberg J, Schmidt JA, Koppenhagen K, Tolle A, Huisman MV, Büller HR. Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous LMW heparin versus adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. EASTERN Investigators. *Thromb Haemost* 2000; 83: 652-6.
- Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
- Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
- Spinler SA, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Smythe MA. Anticoagulation monitoring part 2: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother* 2005; 39 (7-8): 1275-85. Epub 2005 Jun 14.
- Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: L33-6.
- Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995; 15: 119-23.
- El Rouby S, Cohen M, Gonzales A, et al. The use of a HEMOCHRON JR. HEMONOX point of care test in monitoring the anticoagulant effects of enoxaparin during interventional coronary procedures. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21 (2): 137-45.
- Walenga JM, Hoppensteadt D, Fareed J. Laboratory monitoring of the clinical effects of low molecular weight heparins. *Thromb Res Suppl* 1991; 14: 49-62.
- Brophy DF, Wazny LD, Behr TW, Comstock TJ, Venitz J. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 169-74.
- Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. TIMI 11A Investigators. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143: 753-9.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385-90.
- Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 586-90.
- Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225-31.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl.): S64-94.
- 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.
- Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (7): 771-5.
- Salfissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (11): 2698-703.
- Farooq J, Hegarty T, Chandrasekar EH, 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 (3): 531-7.