

# Venenthrombose u. Lungenembolie

## Niedermolekulare Heparine zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten unter Hämodialyse und Hämofiltration

Solbjørg Sagedal<sup>1</sup> und Anders Hartmann<sup>1,2</sup>

Eur J Med Res

<sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin, <sup>2</sup>Labor für Nephrophysiologie, Rikshospitalet Universitetsklinik, Oslo, Norwegen

2004

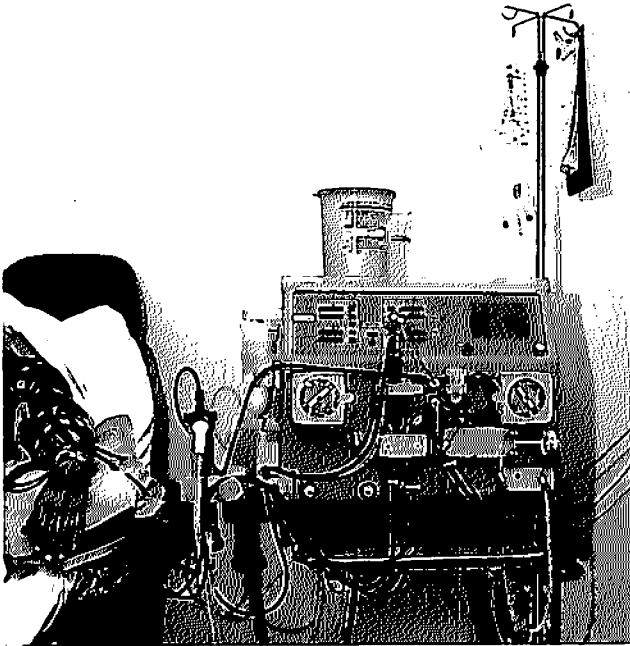
**Abstract:** Niedermolekulare Heparine (NMH) weisen gegenüber unfraktionierten Heparinen (UFH) in einigen Aspekten günstigere Eigenschaften auf. Sie neigen weniger zur Interaktion mit Thrombozyten, was sich in niedrigeren Blutungsraten äußern kann. Das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie ist geringer und die Effekte auf die Plasmalipidwerte sind positiv. Die verlängerte Halbwertszeit der NMH ermöglicht die Verabreichung als Bolusinjektion zu Beginn der Hämodialyse (HD). Zudem werden bei HD-Patienten unter NMH niedrigere Kaliumspiegel beobachtet als unter UFH.

NMH werden seit längerem bei Hämodialyse und Hämofiltration (HF) eingesetzt. Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) liegen jedoch noch relativ wenige Daten vor.

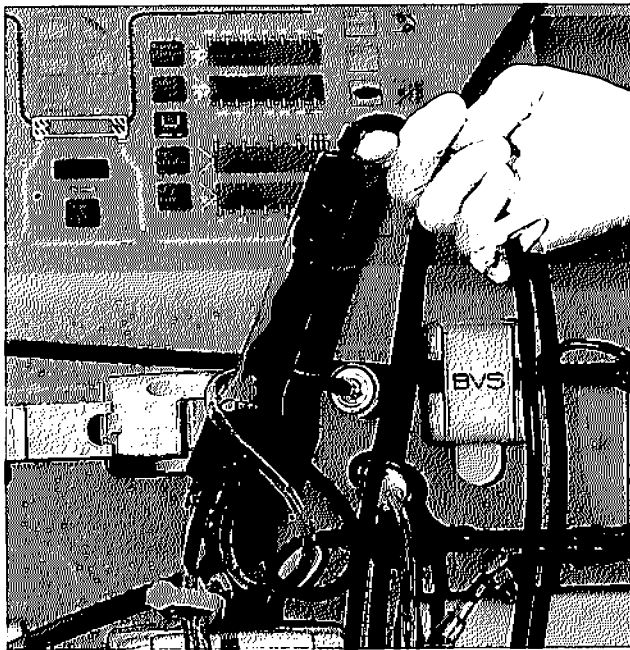
**Abkürzungen:** Anti-FXa = anti-Faktor-Xa; AT = Antithrombin; CRRT = kontinuierliche Nierenersatztherapie; CVVHD = kontinuierliche venovenöse Hämodialyse; CVVHF = kontinuierliche venovenöse Hämofiltration; HD = Hämodialyse; HDF = Hämodiafiltration; HF = Hämofiltration; HIT = heparininduzierte Thrombozytopenie; I.E. = internationale Einheiten; MW = Molekulargewicht; NMH = niedermolekulares Heparin; UFH = unfraktioniertes Heparin

### NMH bei Hämodialyse und Hämofiltration

Beim Kontakt des Blutes mit den Oberflächen von Schläuchen und Filtern des extrakorporalen Systems (ECC) kommt es zur Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Bei der Hämodialyse (HD) ist daher zur Vermeidung einer Thrombosierung im ECC die Gabe von Antikoagulantien unverzichtbar. Hierfür wurden früher routinemäßig unfraktionierte Heparine (UFH) als Bolusinjektion mit anschließender kontinuierlicher Gabe während der Dialyse oder als zweiter Bolus verabreicht. In den letzten zehn Jahren werden unfraktionierte Heparine (UFH) zunehmend durch niedermolekulare Heparine (NMH) verdrängt, die aus UFH durch Fraktionierung gewonnen werden.



*Abb. 1A.* Intermittierende Hämodialyse. Schlauchleitungen zur arteriovenösen Fistel am linken Unterarm.



*Abb. 1B.* Die Thrombosierung des Blasenfingers erforderte gegen Ende der vierstündigen Hämodialyse den Abbruch der Behandlung und verursachte einen Blutverlust in Höhe des in Filtern und Schlauchsystem enthaltenen Volumens von 200 ml.

Das Molekulargewicht (MW) von NMH ist vergleichsweise gering (2500 - 6500 Dalton). Nach intravenöser Infusion ist die Halbwertszeit gegenüber UFH beim Menschen um das zwei- bis dreifache verlängert. Die längere Halbwertszeit ermöglicht eine alleinige Bolusinjektion zu Beginn der HD. NMH binden an Antithrombin (AT) und beschleunigen seine inhibitorische Wirkung auf Faktor Xa (FXa) und in geringerem Umfang auch Faktor IIa (Thrombin). Der anti-Xa/anti-IIa-Quotient ist höher als bei UFH. Verschiedene NMH-Präparate unterscheiden sich in ihrem Molekulargewicht und dadurch auch in ihren anti-FXa/anti-IIa-Quotienten und in der Pharmakokinetik. Klinische Studiendaten, die mit einem bestimmten NMH-Präparat erarbeitet wurden, sind nicht auf andere übertragbar. Daher müssen Wirksamkeit, Verträglichkeit und optimales Dosierungsschema bei Hämodialyse für jedes NMH-Präparat einzeln ermittelt werden.

NMH weisen gegenüber UFH potentiell günstigere Eigenschaften auf. Erstens neigen sie weniger zur Interaktion mit Thrombozyten und Gefäßwänden: zweitens ergaben einige Studien, dass Dialyse-Patienten, die NMH erhielten, weniger Bluttransfusionen benötigen [1, 2]. Außerdem ist das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) geringer [3]. Diese Komplikation tritt bei mehr als 3 % der Dialysepatienten unter UFH auf. Dabei können IgG-Antikörper gegen den Heparin/Thrombozytenfaktor-4-Komplex zur Thrombosierung im Dialysator und anderen venösen oder arteriellen thromboembolischen Komplikationen führen [4]. Bei HIT-Patienten dürfen auch niedermolekulare Heparine nicht gegeben werden, da sie mit den heparininduzierten Antikörpern kreuzreagieren. Für diese Patienten stehen zur Thromboseprophylaxe unter Hämodialyse das niedermolekulare Heparinoid Danaparoid (Organan) oder rekombinantes Hirudin zur Verfügung [5]. Diese Substanzen werden jedoch in der vorliegenden Übersicht nicht weiter diskutiert.

Die Effekte von NMH und UFH auf die Plasmalipide wurden eingehend untersucht. In den meisten Studien ergab sich unter NMH eine Verbesserung des Lipidprofils gegenüber UFH [5]. Ob sich dies in einer geringeren Rate an kardiovaskulären Erkrankungen bei Dialysepatienten niederschlägt, ist allerdings nicht bekannt.

Bei Verwendung von NMH werden niedrigere Kaliumspiegel gemessen als beim Einsatz von UFH. Dies ist klinisch insofern relevant, als die Hyperkaliämie bei Dialysepatienten ein häufiges Problem ist [5]. NMH können außerdem praktisch und zeitsparend als einzelne Bolusinjektion zu Beginn der Dialyse gegeben werden.

## **Klinische Studien zum Einsatz von NMH bei Hämodialyse**

Eine Literaturrecherche (Medline) in englischsprachigen internationalen Zeitschriften mit Impact-Faktor ergab für den Zeitraum 1985 bis 2003 insgesamt 34 Studien

(Tabelle 1). Für Parnaparin und Ardeparin sind praktisch keine Hinweise auf eine Verwendung bei Hämodialyse ersichtlich. Dreizehn Publikationen berichteten über randomisierte Crossover-Studien, zehn über nichtrandomisierte Crossover-Studien und 6 über randomisierte Studien mit Parallelgruppen.

## Wirksamkeit

Bis auf eine Ausnahme wurde die antikoagulatorische Wirkung der geprüften Substanzen in allen Studien anhand der Thrombenbildung im Dialysegerät und/oder Blasenfänger und Schläuchen gemessen. In einer Studie wurde die klinische Gerinnungsaktivität anhand der Depletion des Gerinnungshemmers TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) bestimmt. Dabei zeigte sich, dass unter UFH mehr Thromben entstehen als unter Enoxaparin [28]. Hofbauer und Mitarbeiter untersuchten die membranassoziierte Gerinnung elegant mittels Rasterelektronenmikroskopie [11]. In einigen Studien wurde das Volumen der Hohlfasern im Dialysator vor und nach Dialyse bestimmt [12, 23]. Diese Methoden sind jedoch technisch aufwendig, daher wurden in den meisten Studien der Blasenfänger oder die Dialysiereinheit nur visuell auf Thrombosierung inspiziert. In 19 der 34 Studien wurde eine abgestufte Quantifizierung der erkennbaren Thromben vorgenommen. In einigen Studien wurde die Thrombosierung von Dialysator und Schlauchsystem getrennt gewertet. In anderen Untersuchungen wurden die visuell detektierten Thromben in Dialysator und Blasenfänger auf der gleichen Skala quantifiziert. Diesen Ergebnissen nach zu schließen wären Gerinnsel im Blasenfänger ein stärkeres Indiz für die Gerinnungsaktivierung als die Thrombosierung einiger Hohlfasern [38]. Diese Annahme wird jedoch von der übrigen Literatur nicht gestützt [17]. Bis auf zwei Ausnahmen war die Thrombenbildung in allen Studien unter NMH gleich oder geringer als unter UFH. Die in zwei Studien beobachtete erhöhte Thrombosierung unter NMH ist vermutlich auf die Verabreichung vergleichsweise geringer Dosen zu Beginn der Dialyse zurückzuführen [33, 38].

Patienten, die orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, wurden in 9 Studien ausgeschlossen. Dies ist bei der Interpretation zu berücksichtigen, da diese Wirkstoffe die Gerinnungsneigung vermindern und auch während einer Dialyse der Thrombosierung entgegenwirken. Die NMH-Dosierung kann bei Patienten unter Warfarin-Dauertherapie unter Umständen herabgesetzt werden (siehe Abbildung 2) [17]. Acetylsalicylsäure reduziert in Dosierungen von 600 mg/d die thrombosierungsbedingte Verminderung des mittleren Hohlfaservolumens signifikant [39]. In welchem Maß die NMH-Dosierung bei Patienten, die mit anderen gerinnungshemmenden Substanzen behandelt werden, herabgesetzt werden kann, muss in weiteren Studien untersucht werden.

*Tabelle 1. Klinische Studien zum Einsatz von NMH bei Hämodialyse und Hämofiltration.a*

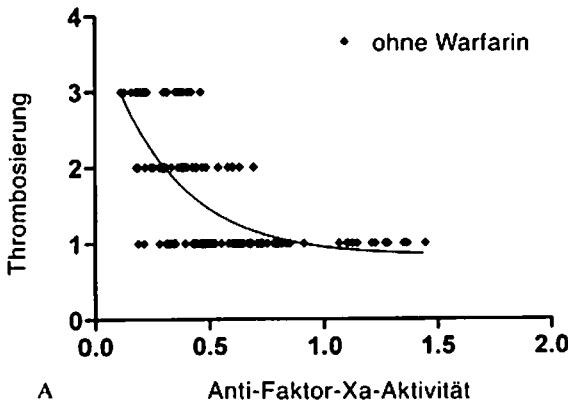
NMH	Anzahl der klinischen Studien	Gesamtzahl der teilnehmenden Patienten	Anzahl der Studien a mit Ausschluss von Patienten unter Therapie mit oralen Antikoagulantien und Thrombozyten- aggregationshemmern	Anzahl der Studien mit Quantifizierung der Thrombosierung in Dialysator und Blasenfänger	Zur Vermeidung einer Thrombosierung erforderliche Anti- FXa-Aktivität b
Dalteparin [2, 6-20]	16	422	6	7	0,4-0,5
Nadroparin [21-27]	7	128	0	5	0,4
Enoxaparin [28-30]	3	82	1	2	0,4
Tinzaparin [31-35]	5	302	1	4	0,4 <sup>c</sup> -0,5
Reviparin [36, 37]	2	25	0	0	0,8
Logiparin [38]	1	8	1	1	0,3 <sup>d</sup>
Parnaparin	0				
Ardeparin	0				

<sup>a</sup>Nur Studien, die seit 1985 in internationalen englischsprachigen Zeitschriften mit Impact-Faktor veröffentlicht wurden. Studien, deren Hauptaugenmerk den Effekten auf die Plasmalipide galt, wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

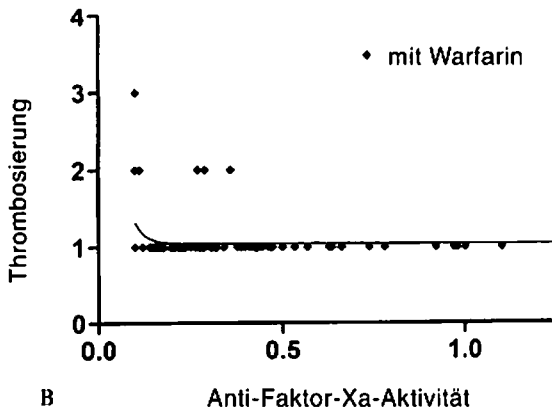
<sup>b</sup>In der Regel bei Ende der Hämodialyse bestimmt. Aufgenommen wurden nur die mit chromogenen Assays gemessenen anti-FXa-Aktivitäten.

<sup>c</sup>Eine Stunde nach Beginn der Dialyse (Simpson 1996).

<sup>d</sup>4 Stunden nach Beginn der Dialyse; Thrombosierung konnte nicht verhindert werden (Koutsikos, 1996)



A



B

Abb. 2A und 2B. Invers exponentielle Korrelation zwischen Thrombosierung des Blasenfängers und der antiF-Xa-Aktivität (IE/ml). Die Korrelation ist sowohl bei den 6 Patienten ohne orale Antikoagulation ( $R = 0.67$ ; A) als auch bei den 6 Patienten unter Warfarin-Dauertherapie ( $R = 0.32$ ; B) statistisch hochsignifikant. (Aus Sagedal et al. 1999 [17]; Abdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.)

## Verträglichkeit

In 18 Studien wurde die Inzidenz von Blutungskomplikationen ermittelt, in 11 Studien die Kompressionszeit am AV-Shunt. In einer Studie war der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bei NMH geringer als bei UFH [2]. Nur in einer Studie traten bei Verwendung von NMH im Intervall zwischen den Dialysesitzungen signifikant mehr Blutungen auf als bei Prophylaxe mit UFH [30]. In einigen Studien wurden der Spüllösung geringe Mengen an NMH zugesetzt, diese Maßnahme hat jedoch keine Vorteile gegenüber einer einzelnen NMH-Bolusinjektion ohne Spülen mit NMH-Elektrolytlösung [27]. Nach Angaben des gleichen Autors sind die arterielle und intravenöse Gabe von NMH gleich wirksam und gleich sicher.

## NMH-Dosierung bei Dialyse

- A) Dalteparin: in den ersten Studien wurde Dalteparin zusätzlich zur initialen Bolusinjektion während der Dialyse als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die meisten aktuelleren Studien zeigen jedoch, dass die Bolusinjektion allein ausreichend ist. Die empfohlene Dosis für eine vierstündige Dialyse beträgt 70 I.E./kg. Für eine 5- bis 6-stündige Dialyse genügt in der Regel eine intravenöse Einzeldosis von 5000 I.E. [13].
- B) Nadroparin: Die niedrigste publizierte Dosierung beträgt 50 I.E./kg für eine vierstündige Dialyse. Ein Autor empfiehlt abhängig vom Hämatokrit für eine Dialyse der gleichen Dauer 60 – 80 I.E./kg als Bolusinjektion. Die höchste empfohlene Dosierung für eine vierstündige Dialyse liegt bei 100 I.E./kg. Dauert die Dialyse mehr als 5 Stunden, sollten 80 I.E./kg verteilt auf zwei Dosen gegeben werden (2/3 zu Beginn und 1/3 nach 2,5 h).
- C) Enoxaparin: Die empfohlene Dosierung liegt bei 0.70 mg/kg für eine 3- bis 5-stündige Dialyse.
- D) Tinzaparin: Die empfohlenen Dosierungen liegen für eine vierstündige Dialyse bei 2500 I.E. bis 4250 I.E.. Vor Dialysen ab 5 Stunden Dauer sollten 5000 I.E. gegeben werden.  
(Reviparin und Logiparin: siehe Tabelle 2).

Eine kurze Publikation berichtet über den Einsatz von Bemiparin-Natrium, einem neuen NMH der zweiten Generation, bei 1426 Dialysesitzungen [40]. Die angewandten Dosierungen lagen bei 2500 I.E. (< 60 kg Körpergewicht) bzw. 3500 I.E. (≥ 60 kg). Bemiparin war dabei gleich wirksam und sicher wie unfraktionierte Heparine.

Die meisten Autoren berichten, dass eine anti-FXa-Aktivität von 0,4-0,5 IE/kg zur Prävention der Thrombosierung ausreichend ist (Tabelle 1). Zwischen der anti-FXa-Aktivität und dem Ausmaß der klinisch nachweisbaren Thrombosierung bestand eine signifikante inverse Korrelation (Abb. 2) [17, 21].

Drei der in Tabelle 1 aufgeführten Studien schlossen auch Patienten mit Hämodilution (HD) ein. Hier erwies sich eine intravenöse Dalteparin-Bolusinjektion mit zusätzlicher kontinuierlicher Infusion als wirksam [2, 18, 19]. In einer weiteren Studie war eine intravenöse Bolusinjektion mit Nadroparin (im Mittel 65 I.E./kg) bei Hämodialyse und Hämodiafiltration (HDF) gleich wirksam [26].

## NMH bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie

Kontinuierliche Nierenersatztherapien (CRRT) sind bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen, Multiorganversagen, Kreislaufinstabilität und medikamen-

Tabelle 2. Empfohlene NMH-Dosierungen<sup>a</sup>.

NMH	Studien mit i.v. Bolusinjektion plus kontinuierlicher Infusion	Anti-FXa-Dosierung des Bolus und der Infusion	Studien mit einer intravenösen Einzeldosis (Bolusinjektion)	Dosierung der intravenösen Bolusinjektion
Dalteparin	9	1750-4000 I.E. +750 I.E./h oder 20-40 I.E./kg + 8-15 I.E./kg · h	7	5000 I.E. oder 70 I.E./kg
Nadroparin	0		7	4000-5000 I.E. <sup>b</sup> oder 50-100 I.E./kg
Enoxaparin	0		3	0,70 mg/kg
Tinzaparin	0		5	2500-5000 I.E. <sup>c</sup>
Reviparin	0		2	85 I.E./kg
Logiparin	0		1	3000-4000 I.E.

<sup>a</sup>Empfehlungen gelten nur für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko.

<sup>b</sup>4000 I.E. bei 4-stündiger, 5000 I.E. bei 5-stündiger Dialyse.

<sup>c</sup>2500 I.E. bei 4-stündiger, 5000 I.E. bei 6-stündiger Dialyse ausreichend (Ryan 1991).



tenrefraktärer Flüssigkeitsretention häufig besser geeignet als die intermittierende Hämodialyse, da sie graduelle Anpassungen des osmotischen Drucks und eine kontinuierliche Einstellung des intravasalen Volumens ermöglicht. Allerdings besteht bei diesen Patienten wegen offener Traumata, Operationswunden, Sepsis, Verbrauchskoagulopathie, Leberversagen, Gerinnungsfaktormangel und/oder Thrombozytopenie häufig ein erhöhtes Blutungsrisiko. Durch Sepsis oder andere Ursachen bedingte systemische inflammatorische Reaktionen führen häufig zu einem Antithrombinmangel. Dadurch kann es trotz adäquater Antikoagulation (gemessen an der partiellen Thromboplastinzeit oder der anti-FXa-Aktivität) zur Thrombosierung der Filter kommen, die dann frühzeitig ausgewechselt werden müssen [41].

Zur Prävention der Thrombosierung bei CRRT sind verschiedene Methoden geeignet. Der Standard sind niedrigdosierte UFH, eventuell kombiniert mit Protaminsulfat, um eine regional begrenzte Antikoagulation zu gewährleisten. Alternativen sind der Einsatz von NMH, Prostacyclinen, Citraten oder Serinesteraseinhibitoren – und auch der Verzicht auf die Antikoagulation mit oder ohne Spülung des extrakorporalen Systems mit physiologischen Salzlösungen. In dieser kurzen Übersicht soll nur von NMH die Rede sein.

Zwar sind NMH bei der Hämodialyse heute fest etabliert, für die CRRT gilt dies jedoch noch nicht. Eine entsprechende Literaturrecherche (Medline) ergab nur 5 Publikationen. In dreien wurde Dalteparin eingesetzt, in einer vierten Enoxaparin und in der fünften wurde Nadroparin mit Dalteparin verglichen [41-45].

Reeves und Mitarbeiter verglichen bei 22 Patienten unter kontinuierlicher venovenöser Hämodiafiltration mit Prädilution Dalteparin (intravenöse Bolusinjektion von 20 I.E./kg plus kontinuierliche Infusion) mit UFH [43]. Beide Präparate erweisen sich dabei als gleich gut verträglich; auch die mittlere Standzeit der Filter (46,8 h vs. 51,7) war ähnlich. Die direkten Behandlungskosten waren jedoch bei Dalteparin höher. In einer vorangegangenen Pilotstudie mit Dalteparin als Bolusinjektion (15 I.E./kg) plus kontinuierlicher Infusion (5 I.E./kg·h) traten keine Blutungen auf. Die Standzeit der Filter war jedoch verkürzt (22,5 h).

In einer nicht randomisierten Studie von Jeffrey et al. [9] wurden Patienten mit kontinuierlicher venovenöser Hämodialyse (CVVHD) über 36 Stunden beobachtet [42]. Ein Patient wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten behandelt. Dalteparin wurde bei drei Patienten in erhöhten Dosen (35 I.E./kg als Bolus plus 13 I.E./kg·h als Infusion), bei sieben in niedrigen Dosierungen eingesetzt (8 I.E./kg plus 5 I.E./kg·h). In der Hochdosisgruppe war die Thrombosierung des Systems minimal; die mittlere anti-FXa-Aktivität lag bei 0,47 bis 0,75 I.E./ml. Bei allen drei Patienten kam es zu geringfügigen Blutungen, bei einem wurde Dalteparin daraufhin abgesetzt. In der Gruppe mit niedriger Dalteparin-Dosierung wurde eine anti-FXa-Aktivität von 0,27-0,53 I.E./ml gemessen und es kam bei 2 Patienten innerhalb der

Beobachtungsperiode (nach 31 und 34 Stunden) zur ausgeprägten Thrombosierung des Systems. Bei einem der sieben Patienten trat eine geringgradige Blutung auf.

Singer und Mitarbeiter berichten über ihre Beobachtungen bei 10 Patienten mit kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVHF; insgesamt 15 Behandlungen) [41]; dabei wurde unfraktioniertes Heparin (8 Behandlungen) mit Dalteparin (7 Behandlungen; 600 I.E./h) verglichen. Im Ultrafiltrat war keine nennenswerte antiFXa-Aktivität nachweisbar. Ob mit Prädilution oder Postdilution gearbeitet wurde und wann die Filter gewechselt werden mussten, ist nicht dokumentiert.

Enoxaparin (initial 40 mg als intravenöse Bolusinjektion, dann 10-40 mg alle 6 h) wurde bei 7 Patienten mit langsamer kontinuierlicher Hämodialyse angewendet [44]. In zwei Fällen wurde eine Thrombosierung beobachtet (anti-FXa 0,14 bzw. 0,18 I.E./ml), spontane Blutungen traten nicht auf.

In einer randomisierten, doppelt verblindeten Crossover-Studie wurde Nadroparin (2050 I.E. als Bolusinjektion plus 328 I.E./h als Dauerinfusion) mit Dalteparin (2000 I.E. plus 320 I.E./h) bei 32 Patienten unter CVVHF mit Postdilution verglichen [45]. Die Filterstandzeit war bei beiden Therapien gleich.

In drei dieser Studien wurde die Filtrationseinheit mit heparinhaltiger physiologischer Salzlösung vorgespült.

## Fazit

Generell bieten niedermolekulare Heparine potentielle Vorteile gegenüber unfraktionierten Heparinen. Bei Hämodialyse bestehen die meisten Erfahrungen mit Einzel-Bolusinjektionen von Dalteparin, Nadroparin, Enoxaparin und Tinzaparin. Die Behandlung ist offenbar wirksam und sicher. Am häufigsten wird über die Anwendung von Dalteparin berichtet.

Über die Anwendung von NMH bei kontinuierlichen Nierenersatztherapien liegen bisher nur wenige Studien vor. Die Daten zeigen jedoch, dass NMH auch bei dieser Indikation angewendet werden könnten.

## Literatur

1. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH et al. (1980) Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 65: 64-73
2. Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW et al. (1988) Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 33: 890-896
3. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-1335

4. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M et al. (1996) Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 82-85
5. Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. (2002) *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 7: 63-71
6. Anastasiades E, Lane DA, Ireland H et al. (1989) A low molecular weight heparin ("Fragmin") for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial ultrafractionated heparin. *Clinical Nephrology* 32: 290-296
7. Anastasiades E, Ireland H, Flynn A et al. (1990) A low-molecular-weight heparin (Kabli 2165, "Fragmin") in repeated use for haemodialysis: prevention of clotting and prolongation of the venous compression time in comparison with commercial ultrafractionated heparin. *Nephrology Dialysis Transplantation* 5: 135-140
8. Apsner R, Hortl WH, Sunder-Plassmann G (2001) Dalteparin-induced alopecia in hemodialysis patients: reversal by regional citrate anticoagulation. *Blood* 97: 2914-2915
9. Born JJ, Krediet R, Sturk A et al. (1986) Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: a randomized crossover study. *Haemostasis* 16 Suppl 2 :59-68
10. Harenberg J, Haaf B, Demptle CE et al. (1995) Monitoring of heparins in haemodialysis using an anti-factor-Xa-specific whole-blood clotting assay. *Nephrology Dialysis Transplantation* 10: 217-222
11. Hobbauer R, Moser D, Frass M et al. (1999) Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney International* 56: 1578-1583
12. Kerr PG, Mattingly S, Lo A et al. (1994) The adequacy of Fragmin as a single bolus dose with reused dialyzers. *Artif Organs* 18: 416-419
13. Lane DA, Flynn A, Ireland H et al. (1986) On the evaluation of heparin and low molecular weight heparin in haemodialysis for chronic renal failure. *Haemostasis* 16 Suppl 2 :38-47
14. Leu JG, Chiang SS, Lin SM et al. (2000) Low molecular weight heparin in hemodialysis patients with a bleeding tendency. *Nephron* 86: 499-501
15. Ljungberg B, Blomback M, Johansson H et al. (1987) A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 27: 31-35
16. Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE et al. (1992) Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clinical Nephrology* 38: 97-100
17. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K et al. (1999) A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1943-1947
18. Schrader J, Valentin R, Tommis HJ et al. (1985) Low molecular weight heparin in hemodialysis and hemofiltration patients. *Kidney Int* 28: 823-829
19. Schrader J, Kandi M, Zurcher C et al. (1986) Comparison of ultrafractionated heparin and low molecular weight heparin during longterm use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. *Haemostasis* 16 Suppl 2: 48-58
20. Suzuki T, Ota K, Nagamura S et al. (1990) Clinical application of Fragmin (FR-860) in hemodialysis: multicenter cooperative study in Japan. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 16 Suppl: 46-54
21. Grau FJ, Siguenza F, Maduell F et al. (1992) Low molecular weight heparin (CY-216) versus ultrafractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 62: 13-17
22. Janssen MJ, Deegens JK, Kapinger TH et al. (1996) Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney International* 49: 806-813
23. Lai KN, Wang AY, Ho K et al. (1996) Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 28: 721-726

24. Lai KN, Ho K, Li M et al. (1998) Use of single dose low-molecular-weight heparin in long hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs* 21: 196-200
25. Moriniere P, Dieval J, Bayrou B et al. (1989) Low-molecular-weight heparin Fraxiparin in chronic hemodialysis. A dose-finding study. *Blood Purification* 7: 301-308
26. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G et al. (2002) Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron* 92: 589-600
27. Vanuytsel JL, Lins RL, Zachee P et al. (1999) Comparison of different routes of administration of nadroparin in hemodialysis. *Clin Nephrol* 52: 322-325
28. Naumnik B, Borawski J, Mysliwiec M (2003) Different effects of enoxaparin and unfractionated heparin on extrinsic blood coagulation during haemodialysis: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1376-1382
29. Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ (2002) Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 990-995
30. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J et al. (1999) Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2698-2703
31. Beijering RJ, ten Cate H, Stevens P et al. (2003) Randomised long-term comparison of tinzaparin and dalteparin in haemodialysis. *Clin Drug Invest* 23: 85-97
32. Egfjord M, Rosenlund L, Hedegaard B et al. (1998) Dose titration study of tinzaparin, a low molecular weight heparin, in patients on chronic hemodialysis. *Artificial Organs* 22: 633-637
33. Lord H, Jean N, Dumont M et al. (2002) Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *American Journal of Nephrology* 22: 58-66
34. Ryan KE, Lane DA, Flynn A et al. (1991) Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb Haemost* 66: 277-282
35. Simpson HK, Baird J, Allison M et al. (1996) Long-term use of the low molecular weight heparin tinzaparin in haemodialysis. *Haemostasis* 26: 90-97
36. Baumelou A, Singlas E, Petitclerc T et al. (1994) Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (reviparine) in hemodialyzed patients. *Nephron* 68: 202-206
37. Reach I, Luong N, Chastang C et al. (2001) Dose effect relationship of reviparin in chronic hemodialysis: a crossover study versus nadroparin. *Artificial Organs* 25: 591-595
38. Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A et al. (1996) A cross-over study of a new low molecular weight heparin (Logiparin) in hemodialysis. *International Journal of Artificial Organs* 19: 467-471
39. Stewart JH, Farrell PC, Dixon M (1975) Reduction of platelet/fibrin deposition in haemodialysers by aspirin administration. *Aust N Z J Med* 5: 117-122
40. Planes A (2003) Review of bemiparin sodium--a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 4: 1551-1561
41. Singer M, McNally T, Screamon G et al. (1994) Heparin clearance during continuous venovenous haemofiltration. *Intensive Care Medicine* 20: 212-215
42. Jeffrey RF, Khan AA, Douglas JT et al. (1993) Anticoagulation with low molecular weight heparin (Fragmin) during continuous hemodialysis in the intensive care unit. *Artif Organs* 17: 717-720
43. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L et al. (1999) A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 27: 2224-2228
44. Wynckel A, Bernieh B, Toupance O et al. (1991) Guidelines to the use of enoxaparin in slow continuous hemodialysis. *Contributions to Nephrology* 93: 221-224

45. de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Rozenendaal KJ et al. (2000) Nadoparin ver-  
sus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a  
double-blind, randomized, crossover study. Critical Care Medicine 28: 421-425

*Korrespondenzadresse:*

Solbjørg Sagedal, MD

Department of Medicine

Rikshospitalet University Hospital

N-0027 Oslo, Norway

Tel.: +47 23 07 00 00

Fax.: +47 23 07 46 78

E-mail: solbjorg.sagedal@rikshospitalet.no

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer  
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin  
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach  
T 08104-668454, F 08104-668453  
www.praxislinik-sauerlach.de  
RGHolzheimer@t-online.de