HBPM et insuffisance rénale chronique (IRC)

Robert Bell, B.Pharm., D.P.H.
Clinicien associé
CISSS des Laurentides
Université de Montréal

15 juin 2018

Divulgation de conflit d'intérêts potentiel

- Conférencier- Amgen, Leo Pharma, Pfizer, Shire
- Comité aviseur- Otsuka, Sanofi, Takeda, Valeant
- Consultant- Amgen, Lilly, Otsuka
- Parrainage - Leo Pharma, Shire

Objectifs

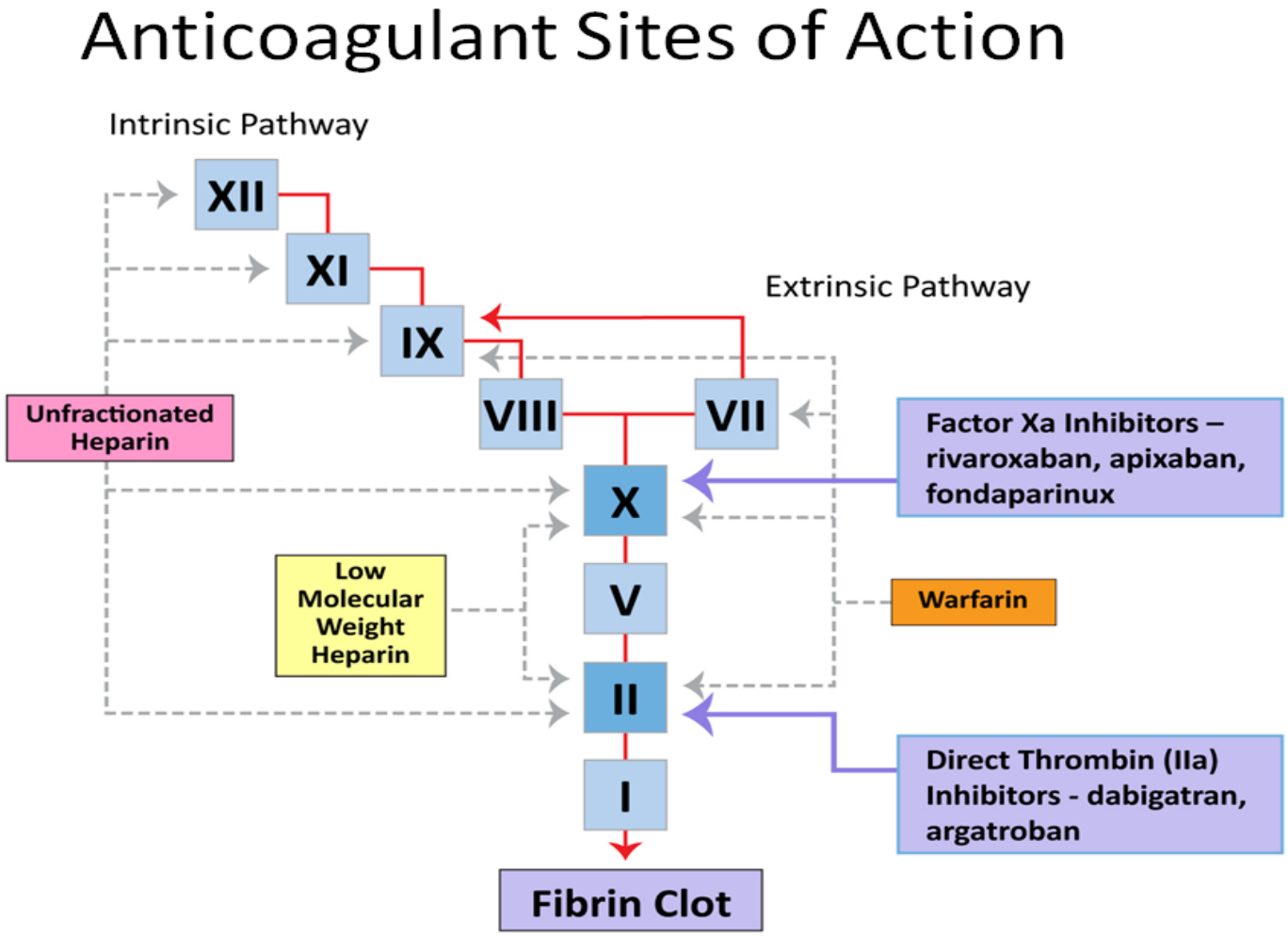
- Connaître la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des HBPM en IRC
- Savoir utiliser de façon sécuritaire des HBPM en IRC
- Évaluer l’anticoagulation alternative en IRC

LES STADES DE L'IRC

STADE	DÉFINITION	DFGe (cc/min/ 1,73m²)	PRÉVALENCE (%)
I	ANOMALIES STRUCTURELLES OU FONCTIONNELLES	> 90	
II	IR légère	60-89	
III	IR modérée	30-59	
IV	IR sévère	15-29	8,4 %
V	IR terminale	< 15	

- Tiré de AJKD; JAN 2008 et de l'étude PREVEND IT

Les anticoagulants disponibles agissent sur différents éléments de la cascade de coagulation



Lefkowitz JB. Coagulation Pathway and Physiology.

.

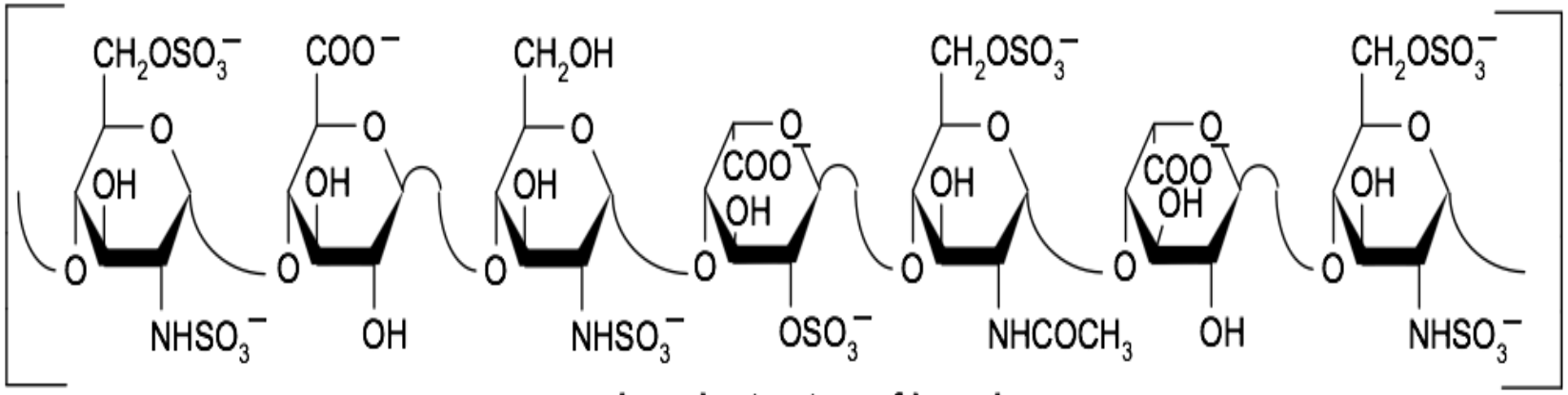
L'HBPM est dérivée de l'HNF par dépolymérisation enzymatique ou chimique

	Héparine non fractionnée (HNF)	Héparime de faible poids moléculaire (HBPM)
Comportant	Chaînes de mucopolysaccharides	Fragments d'héparine
Dérivé de	Intestins du porc	Dépolymérisation enzymatique ou chimique de l'HNF
Poids moléculaire	5 000-30 000 Da	1 000-10 000 Da
Mode d'action	Liaison inversée à l'antithrombine III; inactive les Facteurs IIa et Xa; inhibe de plus l'activation induite par IIa des Facteurs V et VIII	Se lie à l'antithrombine III pour inhiber le Facteur Xa; certaine interaction avec le facteur IIa et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)
Usage et surveillance	Usage limité aux hôpitaux, surveillance de la dose	Usage à l'hôpital et en dehors de l'hôpital; aucune surveillance requise

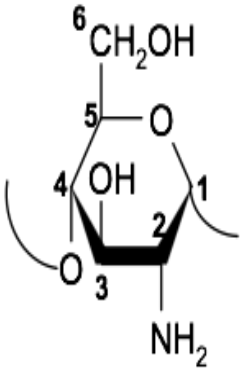
Association des pharmaciens du Canada. Héparine : Non fractionnée (monographie de l'APhC). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* 2011;1126-1127.
Association des pharmaciens du Canada. Héparine : Faible poids moléculaire (monographie de l'APhC). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques.* 2011;1127-1129.

.

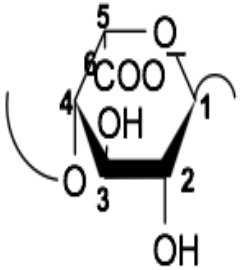
Structure et séquence



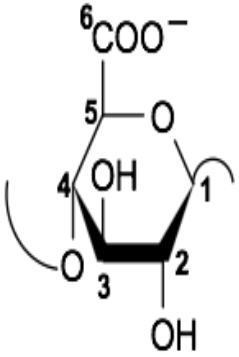
polymeric structure of heparin



β-D-glucosamine

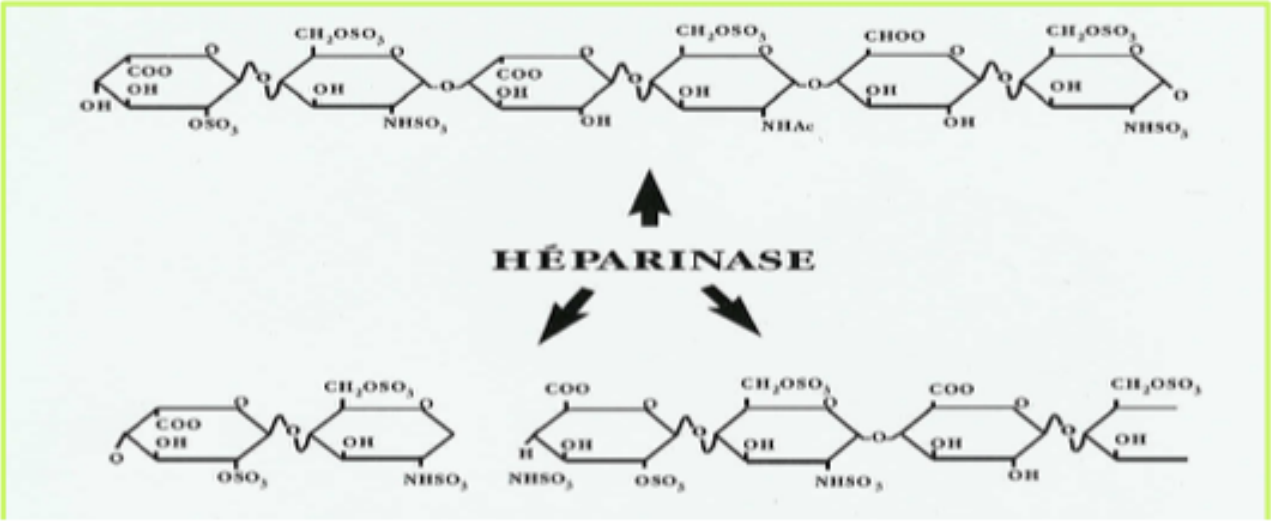


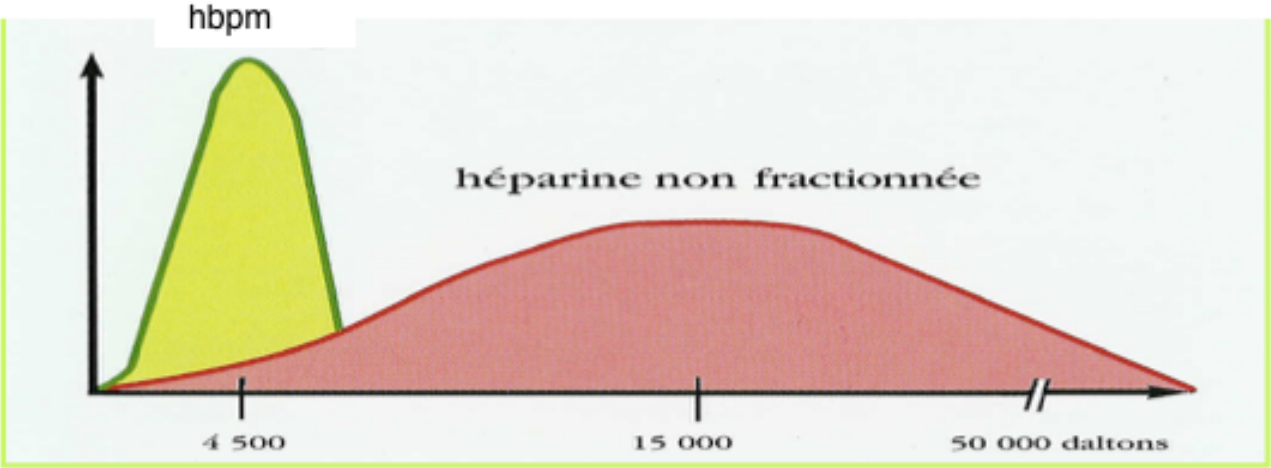
α-L-iduronic acid



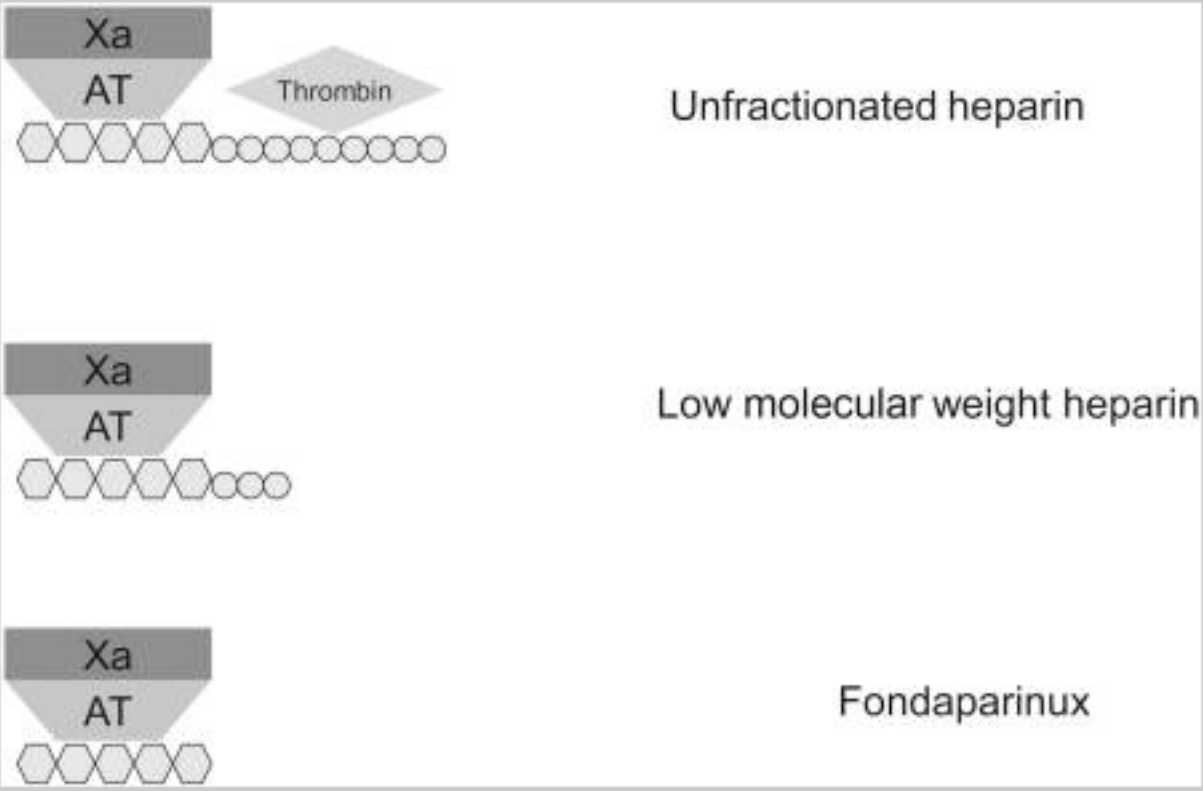
β-D-glucuronic acid

Dépolymérisation enzymatique ou chimique





Caractéristiques de l'HNF / HBPM



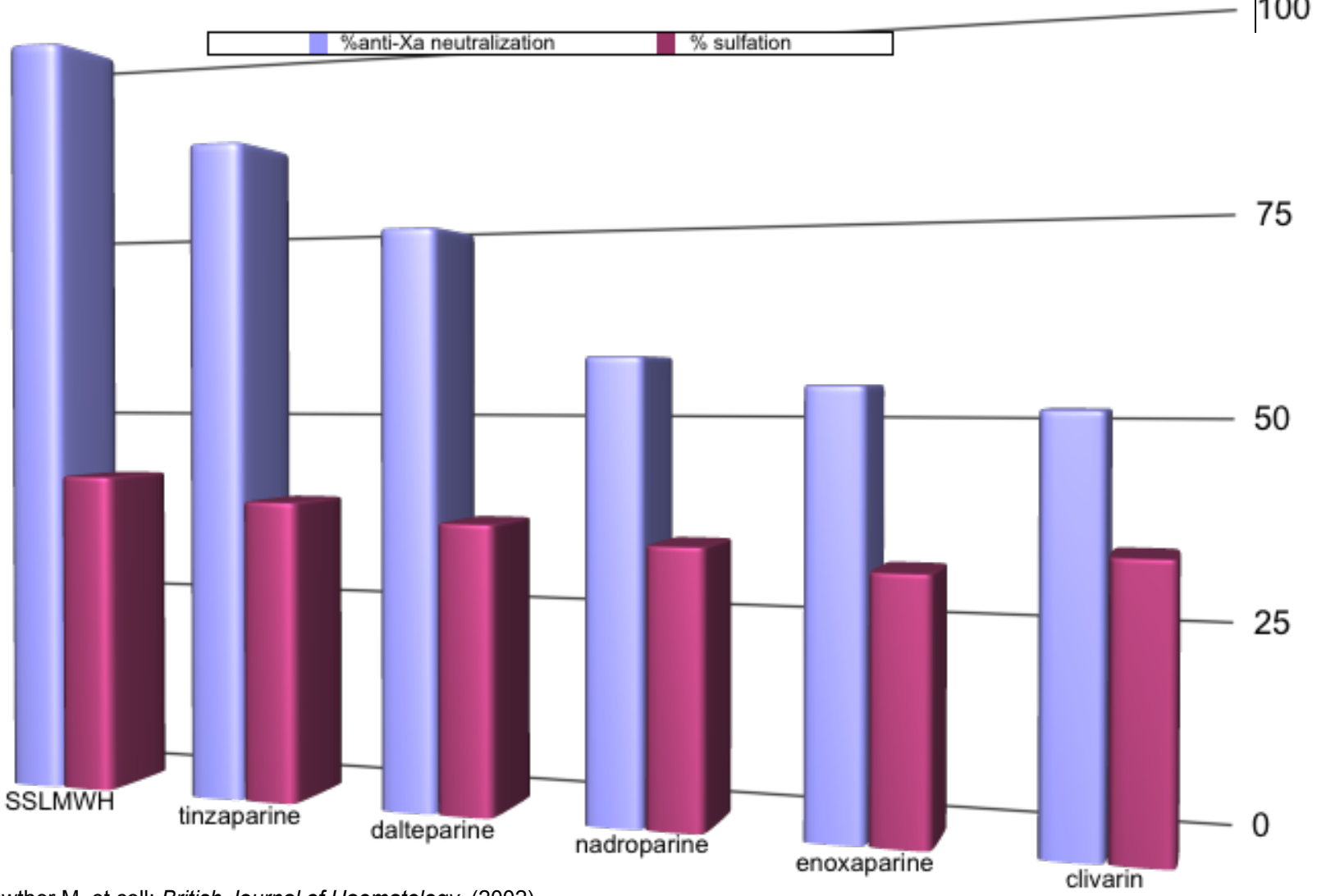
Les HBPM possèdent différentes propriétés biochimiques et pharmacologiques

	HNF	Tinzaparine	Daltéparine	Enoxaparine
Prophylaxie de la TEV	5 000 unités SC BID-TID	3 500-4 500 Da SC DIE	5 000 unités SC DIE	30 mg SC q12h
Traitement de la TEV	IV en fonction du TCA (2,5-3,5x au début du traitement 60-120s)	175 unités/kg SC OD	200 unités/kg SC OD	1,5 mg/kg SC OD ou 1 mg/kg BID
PM (Da)	Moyenne 15 000	5 500-7 500 Masse-moyenne 6500	Moyenne 6 000; 90 % des molécules à l'intérieur de 2 000-9 000	3 800-5 000
Ratio anti-Xa:IIa	1:1	1,9:1	2,0-2,7:1	2,7-4,1:1
Surveillance	TCA	Anti-Xa*	Anti-Xa*	Anti-Xa*
Pic d'action	SC: 2-4 hres IV : Immédiat	4-6 hres	4 hres	3 hres
Demi-vie plasmatique	1,5 hre (1-2 hres)	1,4 hre	2-2,3 hres	3,5-4,2 hres
Antidote	Protamine	Protamine (85,7 % neutralisé)	Protamine (74 % neutralisé)	Protamine (54 % neutralisé)
Élimination	Hépatique/rénal	Hépatique/rénal	Rénal	Rénal
Ajuster dose pour insuffisance rénale?	NON	NON	OUI (DFGe <10-30 mL/min.)	OUI

*Surveillance anti-Xa seulement recommandée en cas d'insuffisance rénale grave ou d'obésité.

Duplaga BA, *et al., Pharmacotherapy.* 2001;21:218-234; Egger SS, *et al., Pharmacotherapy.* 2005;25:881-885; Crowther MA, *et al., Br J Hematol.* 2002;116:178-186; Lovenox PM, Sanofi-Aventis Inc.; Fragmin PM, Pfizer Inc.; Tinzaparin PM, Leo Pharma Inc; *European Pharmacopoeia* 5.0. Tinzaparine sodique

Neutralisation de l'effet anti-Xa des HBPM par la Protamine



*Crowther M, et coll: *British Journal of Haematology*, (2002).

Du point vu pharmacodynamie, quelle HBPM s'approche le plus de l'HNF?

1) Enoxaparine (Lovenox)

2) Tinzaparine (Innohep)

3) Daltéparine (Fragmin)

L’équilibre entre l’élimination rénale et non-rénale

L'influence du poids moléculaire

- Documenté chez l'humain et l'animale
- PK dose-dépendante de l'HNF
- avec l'augmentation de la dose d'HNF
- - augmentation demi-vie
- - diminution de la clairance
- Mécanisme d'élimination saturable (cellulaire) et non-saturable (rénale)
- À faible dose la clairance de l'HNF non influencée par l'IRC
- À dose élevée il y a saturation du processus d'élimination cellulaire et accumulation

L'influence de l'activité antithrombine

- L'équilibre entre les voies d'élimination saturable et non-saturable influencé

- l'affinité des chaines de polysaccharides pour antithrombine (AT)
- les molécules avec une plus grande affinité pour l'AT sont éliminés en grande partie une clairance saturable

Johansen K: Experimental Hematology and Oncology 2013

Métabolisme et captation cellulaire

- Plusieurs systèmes cellulaires, en particulier le foie
- par liaison
- par endocytose

- L’endothélium vasculaire joue aussi un rôle dans l’élimination des ces molécules

Cellules endothéliales vasculaires

- Augmentation de l'affinité de l'HNF et des HBPM avec un PM plus élevé
- les fragments de plus de 7000 Da montrent une affinité semblable à l'HNF
- l'affinité de la liaison est dépendante du degré de sulfatation et donc de la densité des charges négatives
- Plus le degré de sulfatation est augmenté plus l'affinité sera grande

L'excrétion rénale

- Il y a peu de données pour le mécanisme et les facteurs qui déterminent l'élimination rénale de l'HNF et des HBPM

- Clairance rénale dûe à un processus actif au niveau des cellules tubulaires rénales

- Les HBPM de petit PM ont une élimination réduite de façon significative chez le modèle de rat avec néphrectomie partielle

Pharmacocinétique des HBPM

- Biodisponibilité
- Demi-vie (t ½)
- Aire sous la courbe (ASC)
- Clairance
- rénale
- non-rénale
- - cellules endothéliales
- - phagocytes
- - système réticulo-endothélial

Atiq F Eur J Clin Pharmacol 2015

Pharmacodynamie des HBPM

- anti-Xa (pic / creux) …mais pas seulement ça….
- inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
- antiplaquettaires
- effets profibrinolytiques
- régulation de cytokines
- oxyde nitrique et eicosanoïdes

Jeske WP Semin Thromb Hemost 2008, Fareed J Semin Thromb Hemost 2004

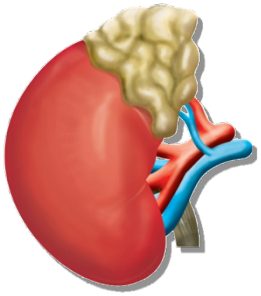
HBPM, PM moyen et ratio anti-Xa / anti-IIa

LMWH	Average molecular weight	Ratio anti-Xa/anti-IIa activity
Bemiparin	3600	8.0
Nadroparin	4300	3.3
Reviparin	4400	4.2
Enoxaparin	4500	3.9
Parnaparin	5000	2.3
Certoparin	5400	2.4
Dalteparin	5000	2.5
Tinzaparin	6500	1.6

Table 1 Molecular weight (MW) data and anticoagulant activities of currently available LMWH products. *Adapted from Gray E et al. 2008.*[20]

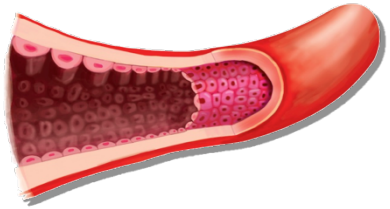
L'élimination des HBPM est influencée par leur poids moléculaire et leur charge

Poids moléculaire moins élevé, charge négative plus faible → **Poids moléculaire plus élevé charge négative plus forte**



Favorise l'élimination rénale

Favorise l'élimination hépatique/ réticulo-endothéliale



Énoxaparine

Dépend davantage de l'élimination rénale

Daltéparine

Surtout rénale, petite quantité d'élimination hépatique

Tinzaparine **HNF**

Élimination via les deux mécanismes; moins influencée par la fonction rénale

Lim WL, *et al.*, *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3192-3206;

Johansen KB, *et al., Exp Hematol Oncol.* 2013;2:21.

Revue systématique :
La bioaccumulation est liée au poids moléculaire

- La méta-analyse des données pour les HBPM disponibles et à l'étude **démontre un lien entre le poids moléculaire et la bioaccumulation**
- La tinzaparine ne semble pas s'accumuler à dose **thérapeutique ou prophylactique**

HBPM	PM Moyen (Da)	Thérapeutique	Prophylactique
Bémiparine	3 600	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min
Certoparine	3 800	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min
Nadroparine	4 300	Oui*	Aucune conclusion
Énoxaparine	4 500	CrCl <30 mL/min	CrCl <30 mL/min 4 jours et 20-50 mL/min 8 jours
Daltéparine	6 000	CrCl <30 mL/min après 6 jours (mais pas après 3)	Non (aucune limite inférieure pour CrCl)
Tinzaparine	**6 500**	**Non (CrCl >20 mL/min)**	**Non (CrCl >20 mL/min)**

*Aucune limite d'accumulation spécifique, de corrélation entre le taux de filtration glomérulaire (DFG) et l'activité anti-Xa n'a été rapportée.

PM = poids moléculaire

Atiq F, *et al., Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:921-929.

Plusieurs anticoagulants ont une élimination rénale

	Drug	Renal Dependence
LMWH	Enoxaparin	MW 4,500 Da
	Dalteparin	MW 6,000 Da
	Tinzaparin	MW 6,500 Da
DOAC	Apixaban	25%
	Dabigatran	80%
	Edoxaban	33%
	Rivaroxaban	33%

avec permission du Dr Cynthia Wu

Études publiées des HBPM en IRC 4 et 5

Authors	Dose	Population	Results	Comment
Enoxaparin				
Spinler *et al.* [10]	1 mg/kg BD (versus UFH)	Randomized control trial subgroup	Endpoints (mortality, MI and urgent revascularization) 18.8 versus 32.4% in enoxaparin and UFH arms (ns)	Bleeding rates increased in severe RI group regardless of anticoagulant used
Thorevska *et al.* [11]	1 mg/kg BD (versus UFH)	Retrospective cohort study (n = 620), <60 mL/min	Major bleed rate per 1000 person days 30.7 versus 36.6 in UFH and enoxaparin groups (ns)	
Collet *et al.* 2003 [30]	0.65 mg/kg BD (in CrCl <30 mL/min)	Registry data (n = 62), <30 mL/min	Adjusted anti-Xa levels similar in severe RI group and normal function group (0.85 ± 0.05 versus 0.95 ± 0.02, ns). Bleeding rates similar in two groups	One-third dose reduction of enoxaparin safe in severe RI patients
Fox *et al.* 2006 [31]	1 mg/kg OD (in CrCl <30 mL/min)	Randomized control trial subgroup (n = 212 with <30 mL/min)	Similar results with adjusted enoxaparin versus UFH therapy in CrCl <30 mL/min. Non-significant difference is mortality or recurrent MI (33 versus 37.7%) and in bleeding risk (5.7 versus 2.8%) in enoxaparin and UFH respectively	Kidney function, regardless of anticoagulation used, is the main risk for increased mortality, recurrent disease and bleeding.
Chow *et al.* 2003 [32]	1 mg/kg BD	Prospective cohort study n = 18 A: >30 mL/min B: ≤30 mL/min	Adjusted anti-Xa levels after at least 3 doses A: 0.91 B: 1.34 (P<0.05)	Author recommends dose reduction in 30 mL/min

Hughes S et al: Clin Kidney J 2014

Études publiées des HBPM en IRC 4 et 5

Authors	Dose	Population	Results	Comment
Bazinet *et al.* 2005 [33]	1.5 mg/kg OD, 1 mg/kg BD and 75% dose in dialysis patients	Prospective non-randomized trial A: >50 mL/min *n* = 106 B: 30–50 mL/min *n* = 54 C: 11–30 mL/min *n* = 36 D: HDx *n* = 18	Peak anti-Xa on Day 2 or 3, mean (95% CI) A: OD, 1.10 (1.0–1.2); BD, 1.06 (0.99–1.14) B: OD, 1.21 (1.09–1.33); BD, 1.25 (1.12–1.39) C: OD, 1.18 (0.92–1.44); BD, 1.27 (1.15–1.4) D: OD 1.04 (0.79–1.3); BD, 1.03 (0.45–1.61)	Dose adjustments recommended in RI with the BD dosing
Dalteparin				
Shprecher *et al.* 2005 [34]	100 IU/kg BD	Prospective cohort study A:<80 mL/min (*n* = 11) B: >40 mL/min (*n* = 7)	No significant differences in anti-Xa values A: 0.55 ± 0.20 B: 0.47 ± 0.25	
Schmid *et al.* 2009 [35]	100 IU/kg BD	Prospective cohort study A: >60 mL/min (*n* = 18) B: 30–59 mL/min (*n* = 9) C: 10–29 mL/min (*n* = 5)	Adjusted anti-Xa values on Day 6 (median) A: 0.57 (0.30–0.69) B: 0.66 (0.47–0.69) C: 1.21 (0.99–1.41)	Non-significant trend (P = 0.22) suggestive of accumulation of anti-Xa in CKD4/5

Hughes S et al: Clin Kidney J 2014

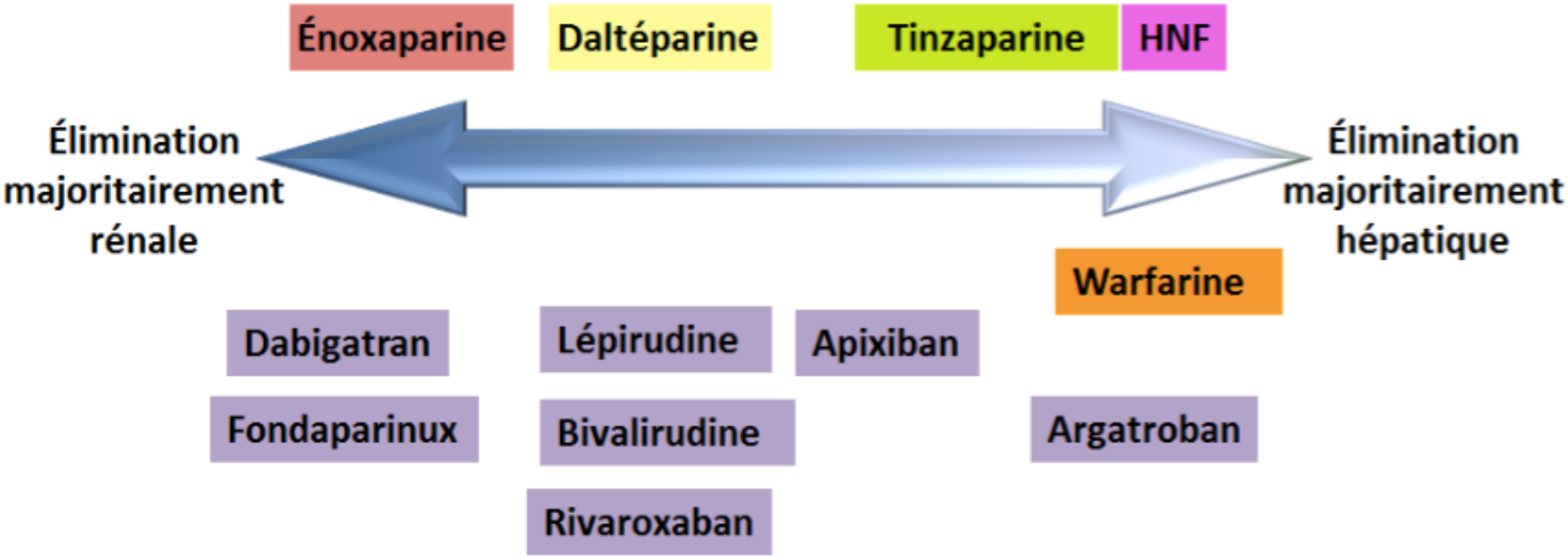
Études publiées des HBPM en IRC 4 et 5

Authors	Dose	Population	Results	Comment
Tinzaparin				
Siguret *et al.* 2000 [36]	175 IU/kg OD for minimum of 10 days	Prospective cohort $N = 30$ Mean (40.6 ± 15.3 mL/min); range 20–72 mL/min	Adjusted anti-Xa values (mean) No toxicity (anti-Xa >1.5 IU/mL) No accumulation seen (mean anti-Xa 0.66 ± 0.2 IU/mL)	Authors recommend no dose adjustment for CrCl >20 mL/min
Pautus *et al.* 2002 [37]	175 IU/kg OD up to 30 days	Prospective cohort $N = 200$ Mean (51.2 ± 22.9 mL/min)	No correlation was found between anti-Xa activity and creatinine clearance or age. Rate of major bleeding was low (1.5%) and treatment was generally well tolerated	No dose adjustment recommended for CrCl >20 mL/min

Hughes S et al: Clin Kidney J 2014

Anticoagulation alternative en IRC

Influence des anticoagulants sur l'accumulation et les saignements



Hirsh J, *et al.*, *CHEST* 2001;119(Suppl):64S–94S.; Lip GYH, *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:738–46.; Scaglione F. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:69-82.

Anticoagulants alternatifs en IRC

	Lepirudin	Argatroban [40]	Danaparoid [41]	Fondaparinux [42]
Coagulation target	Thrombin	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Half-life (h)	1.2 (48 in CKD 4/5)	0.6–0.8	24 (>31 in CKD 4/5)	17 (35–85 in CKD4/5)
Kidney clearance	45% (+metabolism in kidney)	15%	40–50%	64–77%
Approved for CrCl <30 mL/min	No	Yes	No	No

Hughes S et al: Clin Kidney J 2014

Anticoagulation avec danaparoïde (Orgaran)

- Danaparoïde 750 U anti-Xa/0,6 mL (19,48$)
  - glycosaminoglycans sulfatés de bas poids moléculaire
- Serait + sécuritaire que HBPM pour allergie à l'héparine et TIH (0-20% réaction croisée vs 25-96% avec HBPM)
- Élimination principalement rénale - t ½ 25h
- Monitoring via anti-Xa (taux > 0,4-0,5 U anti-Xa/mL)
- La protamine sulfate ne neutralise pas la danaparoïde
  - PFC et unités de plaquettes si saignement
- Prudence en IRC sévère (dose adaptée)

3048 – Danaparoïde (Orgaran[MD]) pour les traitements d'hémodialyse

Heure	Poids : _____	Allergie : _____	Init. inf.
➔	Administrer danaparoïde (Orgaran[MD]) IV dans le site d'injection de la ligne artérielle en début de dialyse à la dose prescrite ci-dessous :		

Pour les usagers dont le poids sec est < 55 kg :

- ☐ Les 2 premières hémodialyses : 2250 Unités = 1,8 mL (3 ampoules)
- ☐ Autre : _____
- ☐ Troisième hémodialyse et les suivantes : 1500 Unités = 1,2 mL (2 ampoules)
- ☐ Autre : _____

Pour les usagers dont le poids sec est ≥ 55 kg :

- ☐ Les 2 premières hémodialyses : 3750 Unités = 3 mL (5 ampoules)
- ☐ Autre : _____
- ☐ Troisième dialyse et les suivantes : 3000 Unités = 2,4 mL (4 ampoules)
- ☐ Autre : _____

** **Ces doses sont pour une anticoagulothérapie totale. Pour une anticoagulothérapie serrée, diminuer les doses de 50 %.**

Monitoring:

Évaluation visuelle du circuit extracorporel.

Si dosage anti-Xa nécessaire (problème de saignements, de coagulation de circuit)

Viser les cibles anti-Xa suivantes :

- Coagulation totale : 0.5 à 0.8 unités anti-Xa/L
- Coagulation serrée : 0.3 à 0.5 unités anti-Xa/L

Le dosage se fait pré-dialyse.

Date :		Signature du médecin :		# permis :

Anticoagulation avec argatroban (Argatroban)

- Inhibiteur synthétique direct de la thrombine par liaison réversible à son site d'action
- Aucune réaction croisée avec héparine
- CI: hypersensibilité à l'argatroban ou à ses dérivés, saignements actifs majeurs
- Aucun ajustement en IRC, ↓ dose en insuffisance hépatique
- Élimination principalement fécale (par sécrétion biliaire)
- t ½ 39-51 minutes
  - Insuffisance hépatique: ≤ 181 minutes
- Monitoring via TCA (PTT:1,5-3x la N)
- Aucun antidote

Anticoagulation avec argatroban (Argatroban)

- Flacon 250 mg argatroban (2,5 mL) à diluer avec 250 mL NS ($ 698,25)
- HD: 2 µg/kg/min IV avec ou sans bolus + efficace que bolus seul
  - Meilleur régime: 250 µg/kg bolus IV avant tx + 2 µg/kg/min avec arrêt 1h avant fin tx
    Murray PT & al, KI 2004
  - Autre régime: 250 µg/kg bolus IV + 2ième bolus idem après 2h tx ou perfusion 2 µg/kg/min 4h avant tx et D/C en fin tx
  - ~ 20% argatroban est éliminé par HD

3004 – Administration de l'Argatroban

Heure	Poids : _____	Allergie : _____	Init. inf.

Indication : Traitement du TAH (thrombocytopénie à l'héparine)

Pré perfusion : Faire un test de thrombocytopénie à l'héparine avant de débuter l'Argatroban **(inscrire TAH sur la requête).**

➔ **Cesser toute forme d'héparine**
➔ **ARGATROBAN concentration de 1 mg/mL (sac préparé par la pharmacie)**

☐ 2 mcg/kg/min
☐ **Usager en état critique (aux soins intensifs) :** 1mcg/kg/min
☐ **Usager en insuffisance hépatique :** AST- ALT > 3 fois la normale
Score Child-Pugh > 6
Bilirubine totale > 30 mmol/L
Maladie hépatique suspectée
sans atteinte des enzymes hépatiques
} 0.25 mcg/kg/min
☐ **Usager sous CRRT** : Hémofiltration : ☐ 0,5 ☐ 1 mcg/kg/min
☐ _____ mcg/kg/min

Dose (mcg/kg/min) _____ x poids de l'usager_____ X 60 min = _____ mcg/h ÷ 1000 mcg/ mL = _____ mL/h

Labos : PTT visé : entre 60 et 100 secondes (voir tableau au verso)
PTT : 2 h post début de la perfusion puis 2 h post chaque changement de dose **demandée en stat.**

Après 2 PTT thérapeutiques consécutifs : PTT q 6 h X 24 h puis DIE par la suite (s'il n'y aucun changement de débit).

DIE : AST, ALT, Plaquette, GGT, FSC, INR (★★★ Aviser si INR > 4. Argatroban ↑ INR de façon factice, non thérapeutique si < 4 sous Argatroban).

Date :		Signature du médecin :	
Date :		Signature de l'infirmière :	

3004 – Administration de l'Argatroban

Heure	Poids : _____	Allergie : _____	Init. inf.

Résultats PTT Secondes	Actions	Contrôle PTT
< 30	↑ Perfusion de 50 %	2h post changement
Entre 30 et 59	↑ Perfusion de 25 %	2h post changement
Entre 60 et 100	Idem	
Entre101 et 130	Suspendre perfusion x 30 min. Reprendre à 50% du débit	2 h post changement
Entre130,1 et 150	Suspendre la perfusion 1h et ↓ le débit de 75 %	q 2 h ad niveau thérapeutique (60-100)
> 150,1	Cesser Perfusion Aviser médecin pour ajustement subséquent. (T1/2 vie = 30 - 50 min.)	q 2 h ad niveau thérapeutique (60-100)

Si Warfarine (Coumadin[MD]) débuté :

(Plaquettes doivent être **de préférence >150**)

Une thérapie concomitante Argatroban et Warfarine (Coumadin[MD]) doit se faire pour **au moins 5 jours.**

INR : > 4 pour au moins 2 jours avant de cesser l'Argatroban

INR 4 heures post arrêt de l'Argatroban :

Vérifier si INR toujours thérapeutique sinon l'Argatroban doit être repris immédiatement.

Date :		Signature du médecin :	
Date :		Signature de l'infirmière :	

Anticoagulation avec fondaparinux (Arixtra)

- Inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa
- Pentasaccharide de synthèse avec très faible immunogénicité
- N'interagit ni avec le FP4 ni avec le sérum des patients ayant présenté une TIH
- Élimination par le rein

Ajuster sa posologie en cas d'insuffisance rénale

- 0,05 mg/kg de poids pour une hémodialyse de quatre heures

- Disponible en seringue pré-remplie de 2,5 mg (10,61$)

Montagnac R et coll: Néphrologie et Thérapeutique 2010

Résumé sur l'anticoagulation alternative en IRC

- L'utilisation de l'anticoagulation alternative en hémodialyse est parfois nécessaire

- Surtout basée sur des études de cas ou de séries de cas

Résumé et conclusions

Utilisation sécuritaire des HBPM

- Chez la majorité des patients avec DFGe > 60ml/min/1,73m^2

- dose usuelle pour prophylaxie ou traitement
- utiliser le poids total
- sans monitoring anti-Xa

Utilisation sécuritaire des HBPM en IRC

- Chez les patients avec insuffisance rénale modérée

  DFGe = 30-59 ml/min/1,73m^2

- dose de prophylaxie / traitement usuelle
- dosage anti-Xa (jour 7) si traitement prolongé
- le dosage de l'anti-Xa avec méthode chromogénique et avec une courbe de calibration de l'HBPM utilisée pour le patient

Utilisation sécuritaire des HBPM en IRC

- Chez les patients avec insuffisance rénale sévère

  DFGe < 30ml/min/1,73m^2

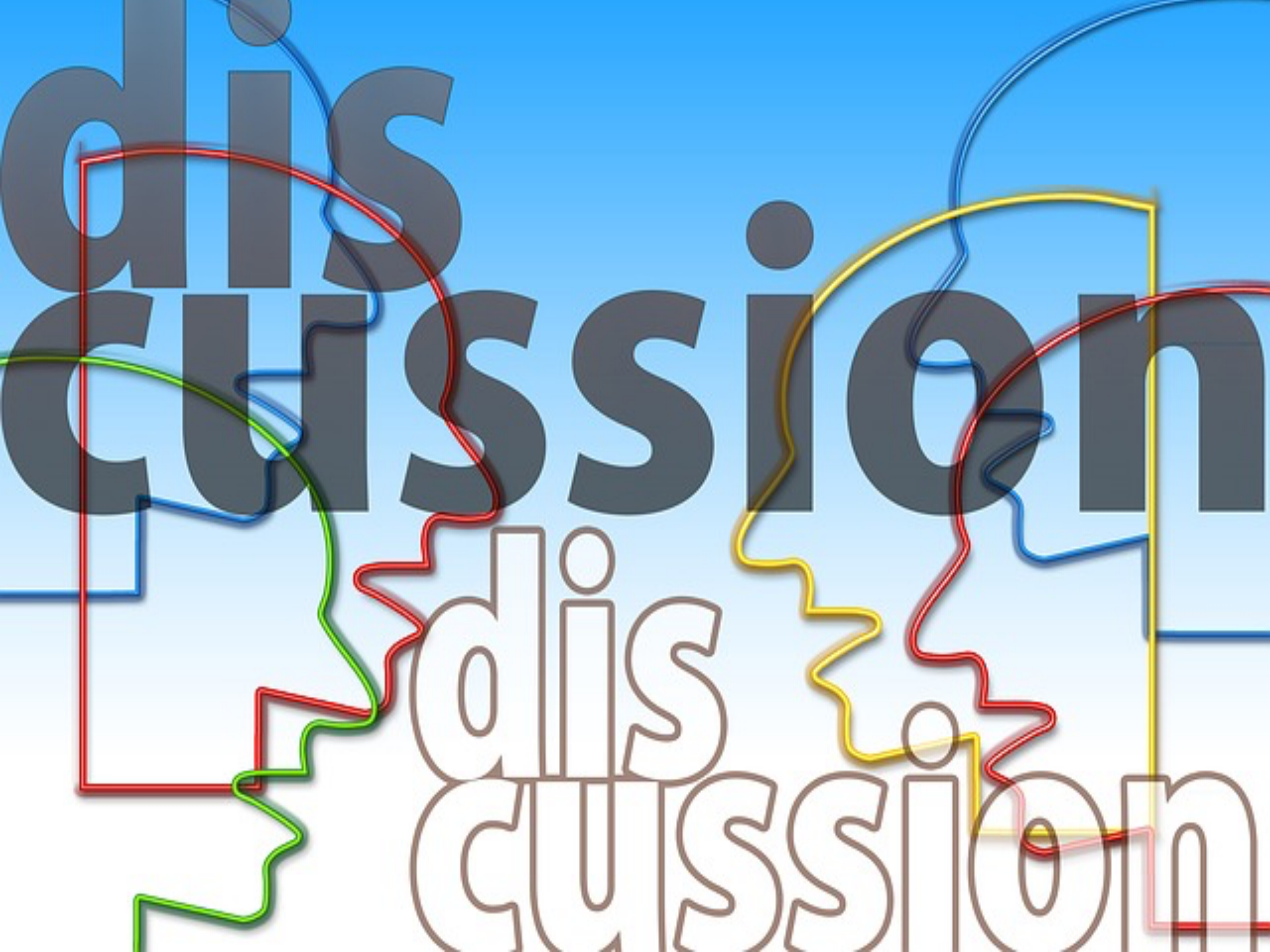
  - peu de données probantes/ opinions d'experts
  - dose de prophylaxie / traitement réduite
  - dosage anti-Xa (jour 7) si traitement prolongé
  - la tinzaparine ne nécessite aucune réduction de dose jusqu'à DFGe = 20ml/min/1,73m^2

Les HBPM diffèrent entre elles

- Possèdent des propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques uniques

- L'équilibre entre l'élimination rénale et non-rénale pour une HBPM particulière s'avère particulièrement importante pour les patients atteints d'insuffisance rénale
- Parmi toutes les HBPM disponibles, la tinzaparine est celle qui dépend le moins de l'élimination rénale
- La tinzaparine semble présenter un risque plus faible de bioaccumulation que l'enoxaparine ou la daltéparine
- L'HNF demeure le traitement pour les patients avec DFGe < 20ml/min/1,73m^2

Merci !


dis
cussion
dis
cussion