

## Bemiparina ed eparine a basso peso molecolare

Bemiparina è una eparina a basso peso molecolare (Low Molecular Weight Heparin-LMWH) di seconda generazione, con un peso molecolare ridotto ed una struttura più definita, in particolare nella composizione della catena polisaccaridica. Le evidenze derivate da trial clinici validano l'uso della bemiparina nella profilassi della tromboembolia venosa (TEV) nei pazienti che debbono essere sottoposti ad interventi chirurgici. Bemiparina è inoltre in grado di modificare lo stato di ipercoagulabilità associato con lo scompenso cardiaco, una condizione clinica che può comportare un aumentato rischio di trombosi venosa ed arteriosa.

### Bemiparin and Low Molecular Weight Heparins

#### Summary

Bemiparin is a novel second generation Low Molecular Weight Heparin (LMWH) with a lower molecular weight and a more defined composition of polysaccharide chain. Evidences from clinical trials support the use of bemiparin for the prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing surgery. Moreover, bemiparin modifies the hypercoagulable condition associated with an increased risk of arterial thrombosis and venous thromboembolism in patients with congestive heart failure.

Tallarico D, Marziali M. Bemiparin and Low Molecular Weight Heparins. *Trends Med* 2004; 4(2):67-78.

© 2004 Pharma Project Group srl

#### Demetrio Tallarico

#### Marta Marziali

Il Divisione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare  
Istituto del Cuore e Grossi Vasi "Attilio Reale"  
Università degli Studi "La Sapienza" - Roma

Key words:

**bemiparin  
low molecular weight  
heparin (s)  
thromboembolism  
prophylaxis  
coronary syndrome(s)**

 **Demetrio Tallarico**  
Via Riccardo Zandonai, 86  
00194 Roma

Come le eparine non frazionate anche le eparine a basso peso molecolare (LMWH-*Low-Molecular-Weight Heparins*) sono glicosamminoglicani formati da catene di residui alternati di D-glucosamina ed acido uronico o acido glicuronico e ioduronico<sup>1</sup>. Mentre le eparine non frazionate sono costituite da un gruppo eterogeneo di catene polisaccaridiche di peso compreso fra 3.000 e 30.000 Dalton (D), le LMWH sono frammenti polisaccaridici di eparine non frazionate prodotti attraverso procedimenti controllati di depolimerizzazione enzimatica che riducono le catene ad un peso molecolare medio di ~5.000 Dalton<sup>2</sup>. Questo processo di depolimerizzazione crea una varietà di prodotti a basso peso molecolare, di cui solo un terzo presenta le dimensioni

standard delle eparine a basso peso. Attualmente viene impiegato un metodo ottimizzato di depolimerizzazione per ottenere LMWH con dimensioni e struttura simili, benché sussista un certo grado di variabilità strutturale responsabile della diversa attività biologica osservata nell'ambito delle eparine a basso peso<sup>3</sup>.

#### Meccanismo di azione delle LMWH

Sia le eparine non frazionate che le Low Molecular Weight Heparin (LMWH) esplicano la loro attività anticoagulante attraverso l'attivazione dell'antitrombina III (AT III). La loro interazione con l'antitrombina III è mediata da una sequenza pentasaccaridica distribuita in maniera casuale nelle catene epari-

niche; mediamente solo il 15-20% delle catene delle LMWH contiene la sequenza pentasaccaridica. Il legame con l'antitrombina causa una variazione conformazionale che accelera di circa 1.000 volte l'interazione con la trombina (Fattore IIa) e con il Fattore X attivato (Fattore Xa), con conseguente attività antiaggregante<sup>3</sup>. Qualsiasi pentasaccaride contenuto nelle catene epariniche può inibire il fattore Xa semplicemente legandosi all'antitrombina e causando una variazione conformazionale. Al contrario, per inattivare la trombina, l'eparina deve legare sia l'antitrombina che la trombina, formando un complesso di tre subunità<sup>4</sup>. Questo complesso può essere formato solo da frammenti composti da almeno 18 unità saccaridiche. Meno della metà delle LMWH presenta dimensioni sufficientemente lunghe da legare sia la trombina che l'antitrombina: ne consegue che, diversamente dalle eparine non frazionate, che hanno eguale attività nei confronti del fattore Xa e del fattore IIa, le LMWH esplicano la loro attività prevalentemente inibendo il fattore Xa<sup>5</sup>. Per tale ragione mentre per le eparine non frazionate il rapporto fra l'attività nei confronti del fattore Xa e IIa è circa 1:1, per le LMWH questo rapporto varia a seconda del contenuto in sequenza polisaccaridica della miscela (ovvero della parte attiva), con valori compresi fra 2:1 e 4:1.

Anche la via del Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) può contribuire all'attività inibente delle LMWH verso il fattore Xa. Ciò avviene in primo luogo perché il TFPI forma un complesso con il fattore Xa e lo inattiva; in secondo luogo perché questo complesso inattiva il fattore VIIa<sup>6,7</sup>. Sia le eparine non fra-

zionate che le LMWH aumentano il rilascio del TFPI e la sua attività inibente nei confronti del fattore Xa<sup>8</sup>. La relativa importanza dell'inibizione del fattore Xa e del fattore IIa nel complesso dell'attività antitrombotica delle LMWH è poco chiara, benché numerose evidenze suggeriscano che entrambe siano necessarie.

I tentativi di standardizzare le LMWH, sulla base della loro azione biologica, come l'attività anti-fattore Xa, non sono stati proficui poiché i meccanismi alla base del funzionamento di queste molecole sono numerosi e complessi e non tutti hanno come target l'antitrombina III. Malgrado questi limiti, la maggior parte delle Istituzioni sanitarie internazionali ha adottato l'attività anti-fattore Xa come misura dell'attività biologica delle eparine<sup>9</sup>.

### Farmacocinetica delle LMWH

Le LMWH inducono una risposta anticoagulante molto più prevedibile delle eparine non frazionate, riflettendo migliore biodisponibilità, maggiore emivita ed una clearance dose-indipendente<sup>10</sup>. Comunque, quando le LMWH vengono somministrate sottocute a basse dosi, il ripristino dell'attività anti-fattore Xa si approssima al 100%, mentre per le eparine non frazionate questo valore non supera il 30%<sup>11</sup>. L'emivita plasmatica delle LMWH è da due a quattro volte più lunga di quella delle eparine non frazionate, variando da 2-4 ore dopo somministrazione endovenosa (e.v.) a 3-6 ore dopo somministrazione sottocutanea (s.c.)<sup>3,12,13</sup>. L'attività inibente nei confronti del fattore Xa persiste molto più a lungo di quella verso la trombina,

il che riflette la più rapida clearance delle catene lunghe rispetto alle frazionate<sup>14</sup>.

Le differenze di farmacocinetica fra le LMWH e le non frazionate può essere spiegata con una minore affinità di legame con proteine plasmatiche, endotelio e macrofagi; questi legami infatti, riducendo l'attività anticoagulante, riducono la disponibilità di molecole in grado di interagire con l'antitrombina. La risposta poco prevedibile alla terapia anticoagulante delle eparine non frazionate riflette l'ampia variabilità nella concentrazione plasmatica delle proteine in grado di legare le eparine. Alcune di queste proteine sono di fase acuta, ed aumentano in molte patologie, mentre altre, come il fattore di von Willebrand ed il fattore piastrinico, sono rilasciate durante il processo di formazione del trombo<sup>15</sup>: è proprio questa imprevedibilità che rende necessario un attento e continuo monitoraggio di laboratorio qualora vengano somministrate eparine non frazionate a dosi terapeutiche<sup>16</sup>.

Per contro, il ridotto legame delle LMWH alle proteine plasmatiche, all'endotelio ed ai macrofagi, con conseguente minore eliminazione epatica e più lenta clearance renale, può spiegare la loro maggiore biodisponibilità<sup>17</sup>. Per tutti i motivi sin qui elencati, la risposta alla terapia anticoagulante con LMWH è più prevedibile, e quindi sicura, di quella con eparine non frazionate. Di conseguenza il monitoraggio dei parametri di laboratorio non è necessario, tranne che nei pazienti con insufficienza renale ed in quelli con peso corporeo <50 Kg o >80 Kg.

Il monitoraggio della terapia con LMWH rimane un problema controverso: a differenza delle eparine standard, le LMWH

hanno un effetto minimo sul Tempo Parziale di Tromboplastina attivata (aPTT) e perciò qualsiasi variazione dei parametri di laboratorio deve essere considerata con cautela. Nel monitoraggio della terapia con LMWH è risultato che il test anti-fattore Xa è molto più sensibile rispetto ai test anti-IIa. Esistono poi alcuni test, sensibili sia per il fattore Xa che per il IIa, che sono stati utilizzati con successo nel monitoraggio della terapia, essendosi dimostrati in grado di predire con buona accuratezza sia i sovra- che i sottodosaggi. Per tali motivi potrebbero essere utilizzati proficuamente anche per controllare la compliance nei pazienti in terapia a lungo termine.

Le LMWH inducono nei modelli animali meno sanguinamenti delle eparine non frazionate per tre distinte ragioni:

- minore inibizione dell'attività piastrinica
- nessun aumento di permeabilità del microcircolo
- ridotta interferenza endoteliale.

### Bemiparina: una nuova LMWH di seconda generazione

La maggiore comprensione delle interazioni strutturali ha portato a successive modificazioni nei processi di produzione e

purificazione delle LMWH. Tali processi si sono concretizzati nella preparazione di una nuova eparina a basso peso molecolare, la bemiparina. Questa eparina si caratterizza per il minor peso rispetto alle altre eparine a basso peso molecolare ed una composizione della catena polisaccaridica meglio definita. Si tratta quindi di un'eparina a basso peso di seconda generazione, prodotta attraverso processi di depolimerizzazione chimica di eparine estratte da mucosa porcina, secondo procedimenti controllati e standardizzati<sup>18</sup>. Il suo peso molecolare medio varia fra 3,0 e 4,2 kD (~3,6 kD) ed è caratterizzata dalla presenza di un gruppo uronato 4-enopiranosile all'estremità non riducente. In tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche biologiche e farmacocinetiche di questa molecola rispetto ad altre eparine a basso peso.

### Farmacocinetica clinica

Il profilo farmacocinetico di bemiparina è stato determinato attraverso numerosi studi clinici<sup>19-21</sup>. In uno studio di crossover a tre fasi, che includeva 12 volontari sani di sesso maschile, di età media pari a 24,8 anni, ogni soggetto ha ricevuto in ordine random 30 e 60 mg di bemiparina sottocute e poi 60 mg

**La risposta alla terapia anticoagulante con LMWH è più prevedibile, e quindi sicura, di quella con eparine non frazionate, con ridotta necessità di monitoraggio dei parametri di laboratorio.**

e.v., con un periodo di washout fra le tre somministrazioni di una settimana<sup>19</sup>. I parametri farmacocinetici sono stati calcolati sulla base dell'attività anti-fattore Xa dosato su prelievi ematici serati fino a 24 ore dopo la somministrazione. Bemiparina ha dimostrato di possedere un'attività dose-dipendente, con un assorbimento ed una eliminazione che seguono una cinetica di primo ordine. Quando somministrata per via intravenosa, bemiparina (60 mg) produce un picco di attività anti-fattore Xa ( $1,30 \pm 0,06$  UI/mL) entro 3 minuti dalla somministrazione. Nella somministrazione sottocutanea questo valore è risultato essere minore sia alla dose di 30 che di 60 mg (30 mg =  $0,34 \pm 0,08$  UI/mL; 60 mg =  $0,54 \pm 0,06$  UI/mL) con picco riscontrabile a 2 e 4 ore dalla somministrazione<sup>19</sup>. L'attività dell'anti-fattore Xa è risultata rilevabile sino a 12-18 ore dopo la somministrazione del farmaco.

**Tabella 1.** Proprietà biologiche e principali parametri farmacocinetici di alcune eparine a basso peso molecolare. (Dati da Rhin TL 2001<sup>17</sup> Falcon L 1995<sup>19</sup>, Depasse F 2003<sup>21</sup>).

Eparina	Peso (Kd)	Anti Xa/IIa (media)	Emivita (~h)	Biodisponibilità (%)
Bemiparina	3,6	8,0	5,3	96
Dalteparina	6,0	2,5	2,5	87
Enoxaparina	4,5	4,3	4,2	91
Nadroparina	4,3	3,2	3,7	
Tinzaparina*	6,5	2,0	3,0	87

\*Non in commercio in Italia

In questo studio, l'emivita di bemiparina è stata valutata essere di circa 5 ore e la sua biodisponibilità, dopo somministrazione sottocute, molto elevata (96%)<sup>19</sup>. Nello stesso studio sono stati anche monitorati l'aPTT-ratio e l'attività anti-fattore Xa: l'aPTT-ratio ha raggiunto un massimo di 1,61 UI/mL dopo 5 minuti dalla somministrazione intravenosa di 60 mg di bemiparina ed è ritornato ai valori basali entro 12 ore. In maniera simile, la somministrazione sottocutanea (30 e 60 mg) ha prodotto un piccolo ma significativo aumento dell'aPTT-ratio di  $1,24 \pm 0,13$  e  $1,26 \pm 0,28$  rispettivamente<sup>19</sup>. Attraverso questa via di somministrazione l'aPTT-ratio ha raggiunto i suoi valori massimi 2 ore dopo la somministrazione per ambedue i dosaggi ritornando, anche in questo caso, ai valori basali entro 12 ore. L'attività anti-fattore IIa è risultata minima (0,013 UI/mL) dopo 10 minuti dalla somministrazione endovenosa e non determinabile dopo somministrazione sottocutanea<sup>19</sup>. La bemiparina inoltre è più efficace delle eparine non frazionate e della dalteparina nel modulare l'espressione e l'attività del Tissue Factor (TFPI) e nel mantenere l'attività anticoagulante intrinseca delle cellule endoteliali<sup>22,23</sup>.

### Studi clinici di profilassi

Sulla base dei parametri di cinetica e farmacodinamica sin qui esposti, si può ragionevolmente affermare che le LMWH sono più sicure e maneggevoli delle eparine non frazionate poiché non necessitano di uno stretto monitoraggio di laboratorio. Per tali motivi le LMWH sono state utilizzate con successo anche nei pazienti con angina instabile,

infarto miocardico e ictus ischemico. La bemiparina è risultata inoltre sicura ed efficace nella prevenzione e nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP).

### Profilassi della tromboembolia

#### Chirurgia addominale

L'efficacia clinica della bemiparina è stata paragonata a quella delle altre eparine non frazionate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, su 166 pazienti a rischio moderato-severo di trombosi a seguito di chirurgia addominale elettiva. I pazienti sono stati suddivisi in due bracci: 84 sono stati trattati con bemiparina (2.500 UI s.c. u.i.d.) ed 82 con eparina non frazionata (5.000 UI s.c. b.i.d.). In entrambi i casi la prima somministrazione è avvenuta 2 ore prima dell'intervento e si è protratta nella fase post-operatoria per ulteriori 7 giorni<sup>24</sup>. Ambedue i trattamenti sono risultati egualmente efficaci nella prevenzione degli eventi trombotici: sia il Doppler che la pletismografia non hanno evidenziato la presenza di trombosi venosa profonda. Dal punto di vista delle complicanze invece, nei pazienti in trattamento con bemiparina è stata riscontrata un'incidenza significativamente minore di sanguinamenti rispetto alle eparine non frazionate. Inoltre, nei pazienti in trattamento con bemiparina, la ridotta incidenza di sanguinamenti maggiori (necessitanti trasfusione) e minori si è accompagnata anche ad una significativa riduzione nel numero (0,5 *vs* 1,14) e nelle dimensioni (0,7 *vs* 2,62 cm) delle ecchimosi in sede di iniezione.

Un altro studio osservazionale non randomizzato è stato sviluppato per valutare l'efficacia e

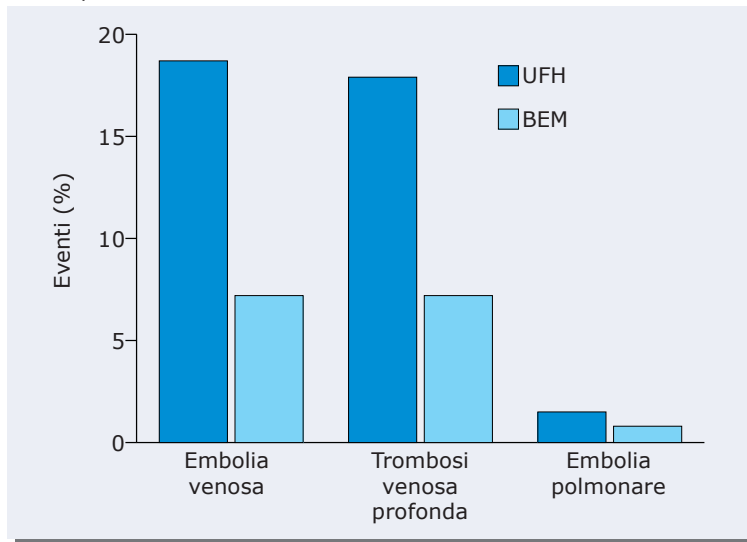
la tollerabilità della bemiparina in pazienti sottoposti a interventi di ernia addominale<sup>25</sup>. Questo studio ha incluso 203 pazienti, con un'età media di 59 anni, a rischio moderato-severo di complicanze tromboemboliche. I soggetti a rischio moderato hanno ricevuto 2.500 UI di bemiparina, quelli ad alto rischio 3.500 UI, sottocute, in monosomministrazione giornaliera, iniziando 2 ore prima della procedura chirurgica e continuando per il periodo a rischio o per tutta la fase di mobilizzazione secondo il parere dei sanitari. Eventi tromboembolici si sono verificati solo nell'1,2% dei casi e non si è verificato alcun decesso. Complicanze al trattamento sono state rilevate solo nel 22% dei trattati, prevalentemente ematomi a livello della ferita chirurgica ed ecchimosi in sede di iniezione.

#### Artroprotesi dell'anca

Il 50-70% dei pazienti che deve essere sottoposto a sostituzione protesica del ginocchio o dell'anca o ad interventi su fratture dell'anca, rischia di andare incontro a TVP in assenza di adeguata profilassi eparinica. In questa categoria di pazienti, generalmente considerati ad alto rischio, bemiparina è risultata efficace e sicura nella prevenzione della trombosi venosa profonda<sup>26</sup>.

Un primo trial clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, disegnato per paragonare la sicurezza e l'efficacia di bemiparina rispetto alle eparine standard non frazionate nella profilassi della tromboembolia post-operatoria ha incluso 300 pazienti da sottoporre ad intervento programmato di artroplastica dell'anca<sup>27</sup>. Di questi, 298 sono risultati valutabili ai fini statistici. L'outcome principale

**Figura 1.** Efficacia di bemiparina s.c. (BEM) rispetto ad eparine non frazionate (UFH) nella prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'anca. (Dati da Kakkar VV 2000<sup>27</sup>).



dello studio era verificare l'incidenza di eventi tromboembolici e complicanze emorragiche. Dei 298 pazienti valutabili, 149 hanno ricevuto 3.500 UI s.c. di bemiparina più un'iniezione di placebo al giorno; agli altri 150 pazienti sono state somministrate 5.000 UI s.c. di eparina non frazionata in due somministrazioni giornaliere. Nei due gruppi sussistevano gli stessi fattori di rischio sia tromboembolico che emorragico. Bemiparina si è dimostrata più efficace dell'eparina non frazionata nel periodo post-operatorio: dei 34 pazienti che hanno sviluppato complicanze tromboemboliche solo 9 (7,2%) appartenevano al gruppo in terapia con bemiparina,

mentre 25 (18,7%) erano in trattamento con eparina non frazionata. Non si sono invece osservate differenze statisticamente significative fra i due gruppi rispetto alle complicanze emorragiche (figura 1).

In un trial più recente, Planes e collaboratori hanno trattato con bemiparina (3.500 UI s.c. u.i.d.) 65 pazienti sottoposti ad intervento programmato di sostituzione totale dell'anca<sup>28</sup>. La prima dose è stata somministrata dopo 6 ore dall'intervento, con la stessa dose di mantenimento per i successivi 12 giorni. Complessivamente sono risultati valutabili 57 pazienti: episodi di trombosi venosa profonda si sono verificati in 4 pazienti

(7%), un risultato del tutto sovrapponibile a quello di Kakkar precedentemente riportato.

### Artroprotesi del ginocchio

Il più ampio studio sino ad oggi condotto con bemiparina nella profilassi degli eventi tromboembolici in interventi di artroplastica totale del ginocchio è quello di Navarro-Quilis<sup>29</sup>. Nello studio sono stati inclusi complessivamente 381 pazienti: 190 sono stati assegnati al trattamento con bemiparina (3.500 UI s.c. u.i.d. x 10 gg) e 191 sono stati assegnati al braccio di controllo con enoxaparina (40 mg s.c. u.i.d. x 10 gg). La prima dose è stata somministrata dopo 6 ore dall'intervento nel braccio trattato con bemiparina e dopo 12 ore nel braccio trattato con enoxaparina. I pazienti valutabili in ordine all'efficacia dei due regimi terapeutici sono stati 333: 165 nel braccio trattato con bemiparina e 168 nel braccio trattato con enoxaparina. In questo studio sono stati registrati 53 episodi tromboembolici nel braccio in trattamento con bemiparina (32,1%) e 62 episodi nel braccio di controllo (36,9%). Episodi di embolia polmonare si sono verificati in 2 pazienti trattati con enoxaparina (1,2%), ma in nessuno dei pazienti trattati con bemiparina (tabella 2).

### Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco congestizio si associa ad alterazioni del profilo emostatico caratterizza-

**Tabella 2.** Efficacia di bemiparina nella prevenzione degli episodi tromboembolici in pazienti sottoposti a chirurgia protesica del ginocchio.

Trattamento	Eventi (%)			
	TVP (tot)	TVP (prossimale)	TVP (distale)	TEP
Bemiparina	32,1	1,8	30,3	0,0
Enoxaparina	36,3	7,4	32,1	1,2

TVP = trombosi venosa profonda; TEP = tromboembolia polmonare

te complessivamente da una condizione di ipercoagulabilità. Per tale ragione, nell'ipotesi che la bemparina sodica potesse modificare questa condizione, è stato allestito un trial in doppio cieco, monocentrico, con un braccio di controllo a placebo<sup>30</sup>. Lo studio ha incluso 100 pazienti con scompenso cardiaco congestizio (classi NHYA II-IV) ai quali è stata somministrata o bemparina (3.500 UI s.c. u.i.d.) o soluzione fisiologica. Entro 24 ore dalla somministrazione, nel gruppo in trattamento attivo si è registrato un decremento significativo dei livelli di D-dimero (-13,8 ng/mL) e dei frammenti protrombinici 1 e 2 (-0,11 nmol/L), mentre la proteina C-reattiva (PCR) è aumentata in maniera significativa (+3,5%). Nei 4-10 giorni successivi si è registrato un decremento significativo del fattore VII:c (-3,0%), del D-dimero (-44,0 ng/mL) e del complesso trombina-antitrombina (-0,7 mg/L). Ancora una volta, i valori di proteina C-reattiva sono risultati significativamente aumentati (+16,0%); al contrario, nei pazienti in trattamento con placebo dopo 24 ore si è evidenziata una significativa diminuzione della proteina C-reattiva (-4,0%). Oltre le 24 ore le variazioni rispetto al basale di molti parametri della coagulazione erano significativamente differenti nel gruppo in trattamento rispetto al placebo (fattore VII:c -1,7% versus 0,0%; D-dimero: -14 ng/mL vs +24,3 ng/mL; frammenti protrombinici 1 e 2: -0,11 nmol/L vs +0,11 nmol/L; PCR +3,5% vs -4,0%; P=0,01). Alla dimissione, i cambiamenti rispetto ai valori basali differivano sostanzialmente fra il gruppo in trattamento attivo e quello placebo (D-dimero: -44 vs 3,8 ng/mL; complesso Trombina-Anti-

trombina: -0,70 vs +0,14 mg/L; PCR +16,0 vs +0,5%).

### **Stroke ischemico**

I pazienti con stroke ischemico hanno un'incidenza globale di trombosi venosa profonda dell'arto plegico o paretico del 42%<sup>31</sup>. In uno studio randomizzato, le LMWH si sono dimostrate più efficaci del placebo nella riduzione della TVP senza aumentare l'incidenza di sanguinamenti<sup>32</sup>. In un altro trial non è stata riscontrata per contro alcuna riduzione significativa di TVP nei pazienti in terapia con LMWH rispetto a quelli trattati con placebo<sup>33</sup>: in questo studio tuttavia il dosaggio delle LMWH era molto basso. Infine, in un altro trial, il danaparoid sodico è risultato superiore alle eparine non frazionate a basse dosi nella riduzione della TVP<sup>34</sup>.

Sulla base di questi dati possiamo ragionevolmente affermare che le LMWH sembrano la migliore terapia profilattica della TVP nei pazienti con esiti di stroke ischemico. La bemparina, come LMWH di seconda generazione, possiede tutte le caratteristiche sinora elencate oltre che una maggiore biodisponibilità ed un minore effetto trombocitopenico e potrebbe perciò essere utilizzata con successo in questo gruppo di pazienti<sup>18</sup>.

### **Restenosi dopo angioplastica coronarica**

La restenosi dopo angioplastica coronarica percutanea (PTCA) compare nel 40% dei pazienti dopo procedure portate a termine con successo. Due trial randomizzati hanno cercato di valutare gli effetti del trattamento a breve termine con LMWH sull'incidenza di restenosi. Nel confronto LMWH o LMWH più omega-3 verso placebo, si è

riscontrata una minore incidenza di restenosi nei due gruppi in trattamento attivo<sup>35,36</sup>.

## **Studi clinici di trattamento**

### **Trombosi venosa profonda (TVP)**

Le LMWH sono state paragonate alle eparine non frazionate nel trattamento dei pazienti con diagnosi di TVP. In 8 trial l'effetto della terapia è stato valutato attraverso il confronto fra la venografia pre-trattamento e successivamente al 5° ed al 12° giorno di trattamento. Le metanalisi di questi studi hanno dimostrato che le LMWH sono in grado di prevenire la crescita del trombo più delle eparine non frazionate<sup>37-39</sup>. Nei trattati con LMWH si è registrata una riduzione del trombo del 64% contro il 50% osservato nei pazienti trattati con eparine non frazionate (P < 0,001). Inoltre, solo nel 6% dei pazienti trattati con LMWH si è verificato un aumento nelle dimensioni del trombo rispetto al 12% dei pazienti in terapia con eparine non frazionate (P < 0,001). Con riferimento alle recidive di TVP, metanalisi di trial che avevano paragonato le LMWH alle eparine non frazionate hanno chiaramente dimostrato la maggiore efficacia delle prime. Nello studio di Siragusa e collaboratori recidive si sono verificate solo nel 2,7% dei pazienti in trattamento con LMWH rispetto al 7,0% registrato nei pazienti in trattamento con eparine non frazionate (P < 0,001)<sup>38</sup>. In 9 studi clinici che hanno valutato l'incidenza delle complicanze della terapia eparinica, i sanguinamenti maggiori si sono verificati nello 0,9% dei pazienti in trattamento con LMWH rispetto al 3,2% di quelli in trattamento con

eparine non frazionate ( $P < 0,005$ ).

Dal punto di vista della mortalità a lungo termine, l'incidenza è risultata minore nei pazienti trattati con LMWH rispetto alle non frazionate (4,3% *vs* 8,1%). Questo risultato è stato attribuito quasi interamente alle differenze fra i 2 sottogruppi di pazienti presi in considerazione, ambedue affetti da cancro, anche se la diminuzione della mortalità in questi trial riflette una maggiore attività antitrombotica delle LMWH nei pazienti ad alto rischio<sup>38</sup>. Nella maggior parte dei trial sono state somministrate dosi fisse, o aggiustate in base al peso, in somministrazione sottocutanea una o due volte al dì senza monitoraggio di laboratorio. Due recenti studi, condotti su pazienti affetti da TVP, hanno paragonato gli effetti delle LMWH somministrate sottocute due volte al giorno *versus* la terapia con eparine non frazionate in infusione continua<sup>40,41</sup>. Nel primo gruppo, sia per la via di somministrazione (sottocute) che per la mancata necessità di monitorare i parametri di laboratorio, si sono potuti includere pazienti trattati a domicilio, mentre nel secondo gruppo solo pazienti ospedalizzati. I risultati ottenuti nei due gruppi si sono rilevati, con riferimento alle recidive e alle complicanze emorragiche, del tutto

sovrapponibili, dimostrando tre benefici importanti:

1. assoluta sicurezza del trattamento domiciliare
2. monitoraggio di laboratorio non indispensabile
3. maggiore efficacia rispetto alle eparine non frazionate.

Nel trial multicentrico condotto da Kakkar e collaboratori, 378 pazienti affetti da TVP sono stati randomizzati al trattamento con eparine non frazionate per via endovenosa (gruppo A), al trattamento con bemiparina in monosomministrazione sottocutanea per una settimana (gruppo B) o al trattamento con bemiparina in monosomministrazione giornaliera a dosi terapeutiche per una settimana seguita da una dose di mantenimento per 12 settimane (gruppo C)<sup>42</sup>. Il 52% dei pazienti del gruppo A, il 72% dei pazienti del gruppo B ed il 72% dei pazienti del gruppo C ha mostrato riduzione significativa alla venografia delle dimensioni del trombo (Marder Score) al 14° giorno; la differenza del 20% di miglioramento del gruppo B e C indica la superiorità di bemiparina rispetto alle eparine non frazionate ( $P=0,00003$ ). I dati di questo studio sono riassunti in tabella 2. La mortalità, gli eventi tromboembolici ricorrenti ed i sanguinamenti hanno mostrato un'incidenza simile nei tre grup-

pi. Per tali motivi la bemiparina potrebbe essere somministrata, come le altre LMWH, nel trattamento della TVP: questa molecola, oltre ad essere sicura ed efficace, è ancora più pratica e maneggevole delle altre LMWH, sia nel trattamento di pazienti domiciliari che ospedalizzati<sup>18,43,44</sup>.

### **Tromboembolia polmonare**

Due studi recenti hanno applicato le stesse modalità prima descritte nel trattamento della tromboembolia polmonare (TEP). Il primo trial ha paragonato l'effetto dei due farmaci nel trattamento di 1.021 pazienti affetti da TVP, di cui il 26% ha manifestato un quadro di TEP<sup>45</sup>. Sia il gruppo in trattamento con LMWH sottocute in doppia somministrazione che i pazienti trattati con eparine non frazionate in infusione continua, hanno riportato valori simili di recidive tromboemboliche (4,9% e 5,3% rispettivamente) e di sanguinamenti maggiori (2,3% e 3,1%). Nel secondo studio, 912 pazienti con TEP sono stati assegnati in maniera random all'uno o l'altro trattamento<sup>46</sup>. L'incidenza di morte, recidive, o sanguinamenti maggiori si è dimostrata sovrapponibile (2,9% e 3,0%). I risultati di questi trial hanno aperto la strada ad un nuovo approccio terapeutico della TVP e delle sue com-

**Tabella 2.** Efficacia di bemiparina a dosi terapeutiche comprese fra 5.000 e 7.500 UI s.c. u.i.d. per una settimana (Gruppo B) rispetto ad eparine non frazionate alla dose di 5.000 UI in infusione continua per una settimana. I risultati si riferiscono alla regressione del trombo in aree distali o prossimali. I risultati ottenuti nel gruppo B sono sovrapponibili a quelli che si ottengono quando il trattamento con bemiparina viene protratto per ulteriori 12 settimane alla dose standard di 3.500 UI/die (Gruppo C).

Sito	Gruppo A (%)	Gruppo B (%)	Gruppo C (%)	Δ (B-A)	P
Proximale	51	70	73	19	0,0030
Distale	56	78	71	22	0,0197
Tutti	52	72	72	20	0,00003

plicanze, dimostrando che il trattamento domiciliare non solo è possibile, ma anche sicuro ed efficace nei casi non complicati.

La monosomministrazione giornaliera di LMWH è stata anche paragonata all'uso del warfarin nella profilassi secondaria della TVP dopo 10 giorni di infusione continua di eparine non frazionate<sup>47</sup>. L'incidenza di recidive è risultata simile nei pazienti in terapia con LMWH rispetto al warfarin (6% e 4% rispettivamente), mentre è risultata significativamente minore l'incidenza di sanguinamenti maggiori nei pazienti in terapia con LMWH rispetto a quelli in terapia con warfarin (4% vs 13%). Su questa base si può ragionevolmente affermare che le LMWH possono essere una valida alternativa al warfarin qualora il rischio di sanguinamento sia particolarmente elevato ed il monitoraggio di laboratorio difficile.

### **Sindromi coronariche acute**

La combinazione di eparina non frazionata ed aspirina costituisce da anni il trattamento iniziale dei pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA) ed angina instabile. Risultati di trial recenti hanno introdotto l'uso delle LMWH nel trattamento precoce delle sindromi coronariche acute: un primo studio in aper-

to di Gurfinkel ha paragonato l'uso di nadroparina più aspirina contro la sola aspirina, dimostrando una riduzione della mortalità del 66%<sup>48</sup>. Questi promettenti risultati sono stati confermati in quattro grandi trial disegnati *ad hoc*<sup>49-52</sup>. Nel **FR**agmin **In**Stability in **C**oronary **A**rtery Disease study (FRISC-I) è stata somministrata dalteparina o placebo per un periodo di 35-45 giorni. Già al sesto giorno l'incidenza di IMA risultava significativamente minore nei pazienti in trattamento con LMWH rispetto al placebo (1,8% vs 4,7%)<sup>49</sup>.

Nel secondo<sup>50</sup> (FRIC), nel terzo<sup>52</sup> (ESSENCE) e nel quarto studio<sup>53,54</sup> (TIMI 11B), una doppia somministrazione giornaliera di LMWH (dalteparina nel FRIC ed enoxaparina negli studi ESSENCE e TIMI 11B), è stata paragonata alle eparine non frazionate in infusione continua. Il trattamento con LMWH non necessitava di monitoraggio mentre per l'infusione continua di eparina non frazionata si è dovuto modificare il dosaggio in base all'aPTT-ratio. Nello studio FRIC l'incidenza di morte, IMA o angina ricorrente nei pazienti in terapia con LMWH si è rivelata quasi sovrapponibile al gruppo in trattamento con eparina non frazionata (9,3% vs 7,8%), così come il bisogno di PTCA d'urgenza (5,2% vs 5,8%). Al contrario nello studio ESSENCE l'incidenza di morte, IMA ed angina ricorrente è risultata minore del 17% nei pazienti in trattamento con LMWH rispetto alle eparine non frazionate (16,5% vs 19,8%); l'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata sovrapponibile nei due gruppi (6,5% vs 7,0%). Il TIMI 11B ha confermato i risultati dell'ESSENCE circa la mortalità, l'in-

cidenza di IMA e PTCA d'urgenza a 8 giorni: 14,5% nei pazienti in trattamento con eparina non frazionata e 12,4% nei pazienti in trattamento con enoxaparina. La meta-analisi dell'ESSENCE e del TIMI 11B<sup>54</sup> ha dimostrato che l'enoxaparina è associata ad una riduzione della mortalità e degli eventi ischemici del 20% e che questa "protezione" si manifesta già nei primissimi giorni di trattamento e rimane significativa sino al 43° giorno. I benefici del trattamento con enoxaparina non sono risultati associati ad un aumento dei sanguinamenti maggiori durante la fase del trattamento in acuto, ma si è registrato un incremento delle emorragie minori. Sulla base di questi dati le LMWH sembrano essere dotate di efficacia pari alle eparine non frazionate nei pazienti con sindromi coronariche acute, con l'importante vantaggio di una maggiore praticità gestionale.

Una recente meta-analisi eseguita su 12 trial per complessivi 17.157 pazienti, ha dimostrato che l'odds ratio (OR) per IMA o decesso nei primi 7 giorni dall'evento acuto, in pazienti in trattamento con eparina non frazionata o LMWH *versus* placebo è stimabile intorno a 0,53 (P=0,0001); ciò significa che ogni 1.000 pazienti trattati la prevenzione è efficace in 29<sup>55</sup>. Mentre nei primi 7 giorni del trattamento con LMWH *versus* eparina non frazionata l'OR è risultato pari a 0,88, nel trattamento a 3 mesi con LMWH *versus* placebo l'OR è risultato pari a 0,98. Nel trattamento prolungato si è manifestato un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori (OR 2,26; P<0,0001), pari a 12 sanguinamenti maggiori ogni 1000 pazienti trattati. Sulla base di que-

---

**I dati clinici disponibili suggeriscono che bemiparina può essere agevolmente somministrata nel trattamento della TVP anche in pazienti domiciliari grazie alla ridotta necessità di monitoraggio biochimico.**

---



sta meta-analisi non si possono riscontrare differenze significative nell'efficacia e nella sicurezza dei due trattamenti eparinici. È stato perciò ipotizzato che ciò sia dovuto in parte alle differenti caratteristiche farmacologiche delle LMWH e che l'enoxaparina sia quella più efficace per la sua maggiore biodisponibilità. In un editoriale di Armstrong, l'Autore, discutendo i risultati degli studi FRISC e FRIC, ha sottolineato la diversa efficacia sotto test di due LMWH (enoxaparina e dalteparina), supponendo che essa fosse dovuta o alla diversa attività biologica di queste molecole, per il diverso rapporto di attività anti-Xa/anti-IIa, o a differenze nel disegno dei trial<sup>56</sup>. Questo per sottolineare come sia complesso e spesso di scarso significato il confronto fra trial con disegni differenti. Queste differenze, che alle basse dosi utilizzate in profilassi possono non risultare significative, divengono di rilievo nelle terapie a dosaggi massimali. Per tale ragione non si possono considerare intercambiabili le diverse LMWH solo sulla base della loro attività anti-fattore Xa.

Vi sono evidenze significative che le LMWH siano più efficaci del placebo, e perlomeno tanto efficaci quanto le eparine non frazionate, nel ridurre la mortalità e le recidive ischemiche nelle sindromi coronariche acute<sup>57</sup>. Evidenze convincenti di un'efficacia superiore sono limitate all'end-point di angina ricorrente nei pazienti ad alto rischio. I benefici perdurano nel trattamento a lungo termine, senza che ne compaiano ulteriori. Il rischio di sanguinamenti maggiori è paragonabile a quello in trattamento con eparine non frazionate, mentre il rischio di sanguinamenti minori è chiara-

mente aumentato. Il maggior problema che si pone a fronte dell'aumentato rischio emorragico è la mancanza di un antidoto specifico, complicato dalla lunga emivita di queste molecole: per tale ragione bisogna considerare con cautela l'uso delle LMWH negli interventi di rivascolarizzazione coronarica. Le LMWH hanno il vantaggio di un costo relativamente basso oltre che di ridotta necessità di monitoraggio specialmente in acuto. Quale fra le LMWH sia la più efficace rimane una domanda aperta a cui si potrà dare risposta solo quando saranno disponibili i risultati di grandi trial di confronto.

In conclusione, la somministrazione di LMWH per via sottocutanea, con i dovuti aggiustamenti dei dosaggi in base al peso corporeo, è efficace e sicura tanto quanto le eparine non frazionate nella terapia delle sindromi coronariche acute. I vantaggi delle eparine a basso peso riguardano la minore necessità del monitoraggio di laboratorio e la via di somministrazione più agevole<sup>57</sup>.

### **Stroke ischemico**

In uno studio eseguito su 312 pazienti con stroke ischemico entro 48 ore dall'inizio dei sintomi, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con LMWH sottocute (4.100 UI s.c. in mono o doppia somministrazione giornaliera) o con placebo<sup>58</sup>. I pazienti sono stati trattati per 10 giorni ed il follow-up è durato per 6 mesi. Le LMWH si sono dimostrate superiori al placebo: solo il 45% dei pazienti in terapia con LMWH in doppia somministrazione ed il 52% dei pazienti in monosomministrazione, contro il 65% dei pazienti inclusi nel braccio placebo ( $P < 0,005$ ), sono deceduti o

hanno avuto esiti importanti a seguito dell'evento ischemico. Il numero di emorragie cerebrali nei 10 giorni di trattamento è risultato simile nei tre gruppi.

## **Questioni irrisolte**

### **Rischio di trombocitopenia**

La trombocitopenia secondaria a terapia eparinica, una complicanza temibile che può manifestarsi con quadri clinici acuti e devastanti, è dovuta alla produzione di anticorpi diretti contro i complessi eparina-fattore piastrinico che si formano sulla superficie della piastrina e sono in grado di attivare la porzione Fc<sup>59</sup>. In un recente trial randomizzato, l'incidenza di trombocitopenia indotta da eparina è risultata sensibilmente minore nei pazienti in terapia con LMWH rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata<sup>60</sup>. Questi risultati confermano che le LMWH, fra cui la bemiparina, causano una minore attivazione delle piastrine ed un minore rilascio del Fattore Piastrinico-4, con conseguente minore formazione di complessi. Le LMWH, comunque, non dovrebbero essere somministrate a pazienti a cui sia già stata riscontrata trombocitopenia secondaria a terapia eparinica<sup>61-63</sup>. Infatti, negli studi *in vitro*, si è comunque riscontrato che queste molecole hanno elevata capacità di cross-reattività con gli anticorpi in questione e che possono perciò causare trombocitopenia nei pazienti già sensibilizzati.

### **Neutralizzazione delle LMWH con solfato di protamina**

Quando somministrato in concentrazioni equimolari, il solfato di protamina neutralizza bene

l'attività anti-trombinica delle LMWH, ma solo parzialmente l'attività anti-Fattore Xa, probabilmente perché non riesce a legare le catene di dimensioni minori<sup>64</sup>. Malgrado sia stato dimostrato su modelli animali che il solfato di protamina sia in grado di bloccare i sanguinamenti

secondari a terapia con LMWH, non vi sono ancora studi definitivi sull'uomo<sup>65</sup>.

### **Sicurezza delle LMWH in gravidanza**

Le eparine non frazionate sono la terapia anticoagulante di scelta nella paziente gravida poiché,

a differenza del warfarin, non attraversano la placenta<sup>66</sup>. Anche le LMWH, per le loro caratteristiche chimiche, non attraversano la placenta<sup>67</sup>. Numerosi studi retrospettivi ne hanno dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità in gravidanza. **TiM**

## **Bibliografia**

- Rosenberg RD, Bauer KA.** The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. J.B.Lippincott, Philadelphia, 1994: 837-860.
- Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, et al.** Low-molecular-weight heparins: pharmacologic profile and product differentiation. *Am J Cardiol* 1998; 82(5B):3L-10L.
- Harenberg J.** Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 (Suppl):12-18.
- Danielsson A, Raub E, Lindahl U, et al.** Role of ternary complexes in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem* 1986; 261:15467-15473.
- Jordan RE, Oosta GM, Gardner WT, et al.** The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem* 1980; 255:10081-10090.
- Abildgaard U, Lindahl AK, Sandset PM.** Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. *Haemostasis* 1991; 21:254-257.
- Sandset PM, Abildgaard U, Larsen ML.** Heparin induces release of extrinsic coagulation pathway inhibitor (EPI). *Thromb Res* 1988; 50:803-813.
- Broze GJ Jr.** Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 1995; 74:90-93.
- Hemker HC, Beguin S.** Standard and method independent units for heparin anticoagulant activities. *Thromb Haemost* 1993; 70:724-728. Erratum in: *Thromb Haemost* 1993; 70:1072.
- Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, et al.** Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:107-112.
- Bara L, Billaud E, Gramond G, et al.** Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985; 39:631-636.
- Bara L, Samama MM.** Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand Suppl* 1988; 543:65-72.
- Matzsch T, Bergqvist D, Hedner U, et al.** Effects of an enzymatically depolymerized heparin as compared with conventional heparin in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1987; 57:97-101.
- Bjornsson TO, Wolfram KM, Kitchell BB.** Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:104-113.
- de Romeuf C, Mazurier C.** Heparin binding assay of von Willebrand factor (vWF) in plasma milieu evidence of the importance of the multimerization degree of vWF. *Thromb Haemost* 1993; 69:436-440.
- Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, et al.** Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976; 53:691-695.
- Rhin TL, Vanscoy GJ.** Low molecular weight heparins: formulary drugs class. Review. *Pharmacy & Therapeutics* 2001; 26:486-491.
- Planes A.** Review of bemiparin sodium-a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1551-1561.
- Falkon L, Saenz-Campos D, Antonijoan R, et al.** Bioavailability and pharmacokinetics of a new low molecular weight heparin (RO-11)-a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res* 1995; 78:77-86.
- Falkon L, Bayes M, Frontera G, et al.** Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers-a dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb Haemost* 1997; 77:133-136.
- Depasse F, Gonzalez de Suso MJ, Lagoutte I, et al.** Comparative study of the pharmacokinetic profiles of two LMWHs-bemiparin (3500 IU, anti-Xa) and tinzaparin (4500 IU, anti-Xa)-administered subcutaneously to healthy male volunteers. *Thromb Res* 2003; 109:109-117.
- Perez-Ruiz A, Montes R, Carrasco P, et al.** Effects of a low molecular weight heparin, bemiparin, and unfractionated heparin on hemostatic properties of endothelium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8:65-71.
- Westmuckett AD, Kakkar VV, Hamuro T, et al.** Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost* 2001; 86:1547-1554.
- Moreno Gonzalez E, Fontcu-**

- berta J, de la Llama F.** Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Fstudio Multicentrico RO-11). *Hepatogastroenterology* 1996; 43:744-747.
25. **Hidalgo M, Figuero JM.** Prophylaxis of thromboembolism in abdominal wall surgery. *Hernia* 2000; 4:242-247.
  26. **Ferriols-Lisart R, Ferriols-Lisart F, Jimenez-Torres V.** Effectiveness and safety of bemiparin versus low-molecular weight heparins in orthopaedic surgery. *Pharm World Sci* 2002; 24:87-94.
  27. **Kakkar VV, Howes J, Sharma V, et al.** A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost* 2000; 83:523-529.
  28. **Planes A, Vochelle N, Gonzalez De Suso MJ, et al.** Prophylactic antithrombotic therapy after orthopedic surgery with bemiparin, a second-generation low molecular weight heparin. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001; 48:258-263.
  29. **Navarro-Quilis A, Castellet B, Rocha E, et al.** Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003; 1:425-432.
  30. **De Lorenzo F, Newberry D, Scully M, et al.** Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:689.
  31. **Claggett GP, Anderson FA Jr, Heit J, et al.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108 (Suppl):312S-334S.
  32. **Prins MH, Gelsema R, Sing AK, et al.** Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19:245-250.
  33. **Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al.** A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 (Suppl):25-33.
  34. **Turpie AGG, Levine MN, Powers P, et al.** A double blind randomized trial of ORG 10172 low molecular weight heparinoid versus unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with thrombotic stroke. *Thromb Haemost* 1991; 65:753.
  35. **Faxon DP, Spiro TE, Minor S, et al.** Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty: results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. *Circulation* 1994; 90:908-914.
  36. **Cairns JA, Gill J, Morton B, et al.** Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the EMPAR Study. *Circulation* 1996; 94:1553-1560.
  37. **Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, et al.** Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309:299-304.
  38. **Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al.** Low-molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100:269-277.
  39. **Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, et al.** Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155:601-607.
  40. **Levine M, Gent M, Hirsh J, et al.** A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-681.
  41. **Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al.** Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687.
  42. **Kakkar V, Gebeska M, Kadziola Z, et al.** Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89:674-680.
  43. **Kakkar VV, Bemiparin Investigators.** Treatment of venous thromboembolism: experience with bemiparin. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:406-407.
  44. **Chapman T, Goa K.** Bemiparin: A Review of its Use in the Prevention of Venous Thromboembolism and Treatment of Deep Vein Thrombosis. *Drugs* 2003; 63:2357-2377.
  45. **The Columbus Investigators.** Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
  46. **Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al.** A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337:663-669.
  47. **Pini M, Aiello S, Manotti C, et al.** Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:191-197.
  48. **Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al.** Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:313-318.
  49. **Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group.** Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-568.
  50. **Klein W.** Low molecular weight heparin in the initial and prolonged treatment of unstable coronary artery disease-The Fragmin In Unstable Coronary Heart Disease Study (FRIC). *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl):306.

51. **Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.** A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:447-452.
52. **Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.** Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am J Cardiol* 1998; 82 (5B):19L-24L.
53. **Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D;** ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) and TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 11B Investigators. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in pre-specified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12:199-206.
54. **Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al.** Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100:1593-1601.
55. **Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al.** Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:1936-4192. Erratum in: *Lancet* 2000; 356:600.
56. **Armstrong PW.** Pursuing progress in acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100:1586-1589.
57. **Gurfinkel E, Fareed J, Antman E, et al.** Rationale for the management of coronary syndromes with low-molecular-weight heparins. *Am J Cardiol* 1998; 82 (5B):15L-18L.
58. **Kay R, Wong KS, Yu YL, et al.** Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1588-1593.
59. **Amiral J, Bridey F, Wolf M, et al.** Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995; 73:21-28.
60. **Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al.** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
61. **Leroy J, Leclerc MH, Delahousse B, et al.** Treatment of heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular weight heparin (CY 216). *Semin Thromb Hemost* 1985; 11:326-329.
62. **Vitoux JF, Mathieu JF, Roncato M, et al.** Heparin-associated thrombocytopenia treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1986; 55:37-39.
63. **Horellou MH, Conard J, Lecrubier C, et al.** Persistent heparin induced thrombocytopenia despite therapy with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1984; 51:134.
64. **Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al.** Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin): an experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5:795-803.
65. **Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, et al.** Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 1990; 63:271-274.
66. **Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M.** Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34:557-560.
67. **Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al.** Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-656.