

Université de Montréal

**Évaluation de la sécurité des héparines de bas poids  
moléculaire en hémodialyse au Québec : une étude de cohorte  
rétrospective**

par

Hind Harrak

Département de pharmacologie et physiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de doctorat  
en pharmacologie  
option cheminement libre

Octobre, 2017

© Hind Harrak, 2017

## Résumé

Le nombre de personnes avec insuffisance rénale terminale et de patients nécessitant un traitement d'hémodialyse chronique est en constante augmentation à travers le monde. L'hémodialyse nécessite une anticoagulation appropriée afin de réduire la formation de caillots sanguins dans le circuit extracorporel. L'héparine non fractionnée (HNF) est la forme d'anticoagulant la plus répandue pour cette indication au Canada. Cependant, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) a été récemment introduite comme alternative à l'HNF. L'utilisation de l'HBPM est plus simple que l'HNF puisqu'elle nécessite moins d'injections et de monitoring, offrant au personnel infirmier en hémodialyse plus de temps pour d'autres soins. Parmi les patients sans insuffisance rénale chronique (IRC), la sécurité de l'HBPM a été longuement évaluée et est maintenant le traitement de choix pour de nombreuses applications cliniques. Bien que l'HBPM soit utilisée dans plusieurs unités d'hémodialyse, la probabilité d'accumulation et d'augmentation du risque de saignement reste une source d'inquiétude chez les patients en IRC. Quelques petites études ont évalué la sécurité des HBPM en hémodialyse mais leurs conclusions restent controversées. Le but de cette étude était d'évaluer la sécurité comparative de l'HBPM pour l'anticoagulation en hémodialyse. Nous avons tout d'abord effectué une revue systématique et méta-analyse afin d'évaluer la sécurité des HBPM en hémodialyse chronique comparativement à l'HNF. Ensuite, nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique auprès de patients incidents et prévalents en hémodialyse chronique au Québec entre 2007 et 2013 dont les objectifs spécifiques étaient de comparer l'HBPM à l'HNF et le risque de saignements majeurs et mineurs, le risque de fracture ostéoporotique et le risque d'infection. Les données ont été extraites des bases de données de la RAMQ et de Med-Écho.

L'exposition à l'héparine a été collectée auprès de 21 unités d'hémodialyse au Québec. Le risque de chaque issue d'intérêt a été estimé en utilisant un modèle de régression de COX ou un modèle temps dépendant de régression de COX, selon le plus approprié, en ajustant pour de multiples variables. Comparativement à l'HNF, l'HBPM n'a pas montré de différence de risque pour les saignements et les fractures ostéoporotiques. Une diminution du risque d'infection a été observée chez les patients recevant l'HBPM comparé à l'HNF en hémodialyse chronique.

**Mots-clés** : Héparine de bas poids moléculaire, Héparine non fractionnée, saignement, fracture ostéoporotique, infection, hémodialyse, étude de cohorte, pharmacoépidémiologie

## **Abstract**

The proportion of patients with end-stage renal disease and patients receiving hemodialysis treatments chronically is constantly increasing worldwide. The hemodialysis procedure requires an appropriate anticoagulation to avoid blood clots in the extracorporeal circuit. Unfractionated heparin (UFH) is the most commonly used anticoagulant for this indication in Canada. However, low-molecular-weight heparin (LMWH) has recently been introduced as an alternative to UFH. The use of LMWH is more convenient than UFH since it requires fewer injections and monitoring, allowing time to dialysis nurses to perform other care. Among patients without chronic kidney disease (CKD), safety of LMWH was extensively evaluated and LMWH is now a first-choice agent in various clinical settings. While LMWH is now used by an increasing number of hemodialysis units, concerns remain due to drug accumulation and increase risk of bleeding reported with LMWH use among CKD patients. Only a few small studies evaluated safety of LMWH in the hemodialysis setting, and their conclusions remain controversial. The overall aim of this study is to evaluate the comparative safety of LMWH when used for hemodialysis anticoagulation. We first conducted a systematic review and meta-analysis in order to evaluate the safety of LMWH in chronic hemodialysis compared to UFH. We then conducted an observational retrospective multicentre study among a cohort of all incident and prevalent chronic hemodialysis patients in Québec between 2007 and 2013 which specific aims are to compare between LMWH and UFH the risk of major and minor bleeding; to evaluate the risk of osteoporotic fractures; and to evaluate the risk of infection. The data was extracted from existing databases (RAMQ- Régie de l'assurance maladie du Québec, Med-Echo-Maintenance et exploitation des données

pour l'étude de la clientèle hospitalière. The information on exposure to heparin type was collected from 21 hemodialysis units in Québec. We estimated the risk for each outcome of interest using a COX proportional model or a time-dependent COX proportional model where appropriate, adjusting for multiple covariates. Compared to UFH, LMWH showed no risk difference for bleeding and osteoporotic fracture. A decreased risk of infection was observed for patients receiving LMWH compared to UFH in chronic hemodialysis.

**Keywords:** Low-molecular-weight heparin; unfractionated heparin; bleeding, osteoporotic fracture; infection; hemodialysis; cohort study; pharmacoepidemiology

# Table des matières

Chapitre 1. Insuffisance rénale .....	4
1.1 Définition et stades .....	4
1.2 Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique au Canada et au Québec .....	7
1.3 L'hémodialyse .....	10
1.3.1 Principes de l'hémodialyse .....	10
1.3.2 Appareillage et accès vasculaire .....	10
1.3.3 Hémostase en hémodialyse .....	12
Chapitre 2. Anticoagulation, problématique et objectifs .....	14
2.1 Les non héparines .....	15
2.1.1 Citrate .....	15
2.1.2 Héparinoïdes naturels et synthétiques .....	16
2.1.3 Inhibiteurs directs de la thrombine .....	18
2.1.4 Hémodialyse sans anticoagulation .....	19
2.2 L'héparine non fractionnée .....	20
2.2.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	20
2.2.2 Méthodes de monitoring .....	22
2.2.3 Avantages et inconvénients .....	22
2.3 Les héparines de bas poids moléculaire .....	23
2.3.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	23
2.3.2 Méthodes de monitoring .....	25
2.3.3 Avantages et inconvénients .....	26
2.4 Héparine et saignement .....	27
2.5 Héparine et ostéoporose .....	27
2.6 Héparine et infection .....	28
2.7 Problématique .....	29
2.8 Objectifs .....	29
Chapitre 3. Revue de littérature .....	31
3.1 Efficacité des HBPM en hémodialyse .....	31

3.2 Sécurité des HBPM – revue systématique et méta-analyse (Article 1) .....	33
Chapitre 4.    Méthodes.....	52
4.1 Devis d'étude .....	52
4.2 Bases de données utilisées .....	52
4.2.1 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).....	52
4.2.2 Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO).....	53
4.3 Définition de la cohorte .....	54
4.4 Construction de la cohorte .....	55
4.5 Mesure des issues primaires et secondaires .....	59
4.5.1 Saignements .....	59
4.5.2 Fractures ostéoporotiques .....	59
4.5.3 Infections.....	60
4.6 Mesure de l'exposition à l'héparine.....	61
4.7 Analyse statistique .....	62
4.7.1 Co-variables .....	62
4.7.2 Analyses descriptives.....	63
4.7.3 Estimation du risque .....	64
Chapitre 5.    Risque de saignement (Article 2).....	66
Chapitre 6.    Risque de fractures ostéoporotiques (Article 3).....	85
Chapitre 7.    Risque d'infection (Article 4).....	102
Chapitre 8.    Discussion.....	119
Chapitre 9.    Conclusion .....	125
Chapitre 10.  Bibliographie.....	i
Annexe I.    Codes ICD des comorbidités .....	i
Annexe II.   Codes ICD pour les saignements et infections .....	ii
Annexe III.  Algorithme utilisé dans l'article 3 tiré de Jean et al., 2012.....	vi

Annexe IV.	Analyse du risque de saignement stratifiée par historique de saignement chez le patient	viii
Annexe V.	Analyse du risque de saignement stratifiée par historique d'hospitalisation chez le patient	xi
Annexe VI.	Différences de taux de fractures par site et par exposition .....	xiv
Annexe VII.	Analyses de sensibilité du risque de fracture pour différentes périodes d'exposition à l'héparine.....	xv



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition et stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (traduction du tableau disponible dans KDOQI) <sup>3</sup> .....	5
Tableau 2 : Contre-indications absolues et relatives au mode de dialyse (traduction de la version originale adaptée du NKF KDOQI) <sup>2</sup> .....	6
Tableau 3 : Caractéristiques des héparines disponibles au Canada <sup>63,64</sup> .....	23
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différents anticoagulants.....	26
Tableau 5 : Liste des covariables par issue analysée .....	62
Tableau 6 : Liste des codes ICD et procédures RAMQ par comorbidité .....	i
Tableau 7 : Codes diagnostic ICD-9/ ICD-10 pour saignements mineurs.....	ii
Tableau 8 : Codes diagnostics ICD-9/ICD-10 pour saignements majeurs .....	iii
Tableau 9 : Codes diagnostic ICD-9/ICD-10 pour infection .....	v
Tableau 10 : Codes ICD-9 et codes de services utilisés pour classer les fractures ostéoporotiques .....	vi
Tableau 11 : Risque de saignement total stratifié par historique de saignement .....	viii
Tableau 12 : Risque de saignement majeur stratifié par historique de saignement .....	ix
Tableau 13 : Risque de saignement mineur stratifié par historique de saignement.....	x
Tableau 14 : Risque d'infection liée à la dialyse et septicémie stratifié par historique d'hospitalisation pour infection .....	xi
Tableau 15 : Risque de septicémie stratifié par historique d'hospitalisation pour infection ....	xii
Tableau 16 : Risque d'infection liée à la dialyse stratifié par historique d'hospitalisation pour infection .....	xiii
Tableau 17 : Différence de taux de fracture ostéoporotique entre HBPM et HNF (par 10,000 patients-année) .....	xiv
Tableau 18 : Risque de fracture ostéoporotique après <b>un mois</b> d'exposition à l'héparine.....	xv
Tableau 19 : Risque de fracture ostéoporotique après <b>deux mois</b> d'exposition à l'héparine .	xvi
Tableau 20 : Risque de fracture ostéoporotique après <b>six mois</b> d'exposition à l'héparine ....	xvii

## Liste des figures

Figure 1 : Taux de prévalence pour les patients en dialyse ou avec un transplant fonctionnel au Canada, de 1994 à 2013 (taux par million d'habitants) <sup>4</sup> .....	8
Figure 2 : Taux de survie non ajusté de patients en hémodialyse par étiologie de l'insuffisance rénale, Canada, 2004 à 2013 (pourcentage) <sup>4</sup> .....	9
Figure 3 : schéma simplifié des composantes du système de l'hémodialyse <sup>2</sup> .....	11
Figure 4 : Cascade de coagulation. Activation des voies intrinsèque et extrinsèque par la membrane du dialyseur et divers sites d'action des anticoagulants. UFH: Héparine non fractionnée; LMWH: Héparines de bas poids moléculaire; DTI: inhibiteurs directs de la thrombine <sup>19</sup> .....	15
Figure 5 : Diagramme de construction de notre cohorte rétrospective de patients en hémodialyse chronique.....	58
HD : hémodialyse; HD SAT : hémodialyse satellite; PD : dialyse péritonéale.....	58
Figure 6: Algorithme d'identification des fractures ostéoporotiques par Jean et al, 2012* .....	vii

## Liste des sigles

ACT : activated clotting time  
AINS/NSAID : anti-inflammatoire non stéroïdien  
CKD : chronic kidney disease  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
FAV : fistule artérioveineuse  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HD : hémodialyse  
HD SAT : hémodialyse en unité satellite  
HNF : héparine non fractionnée  
HR : hazard ratio  
IC : intervalle de confiance  
ICD : international classification of disease  
IRC : insuffisance rénale chronique  
KDOQI : kidney disease outcomes quality initiative  
LMWH : low-molecular-weight heparin  
LWCT : lee-white clotting time  
Med-Écho : maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière  
NKF : national kidney foundation  
OPG : ostéoprotégerine  
PD : dialyse péritonéale  
RAMQ : régime de l'assurance maladie du Québec  
RANK : récepteur activateur du facteur nucléaire kB  
RANKL : ligand de RANK  
RR : risque relatif  
UFH : unfractionated heparin  
WBPTT : whole-blood partial thromboplastin time

## Liste des abréviations

Dr. : docteur  
Et al. : et alius

*Chawki, Samira, Rachid, Rim, Hamza et mes amis, ce travail est le fruit du temps partagé que vous avez consenti à sacrifier. Vous avez mon amour et ma reconnaissance éternels.*

# Remerciements

J'ai l'insigne honneur et le plaisir d'adresser mes plus vifs remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mon directeur de recherche Dr. Jean-Philippe Lafrance pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je suis reconnaissante aux membres de l'équipe Naoual Eltouh et Émilie René qui ont activement contribué au projet depuis le processus d'approbation éthique jusqu'aux analyses et la publication des résultats.

Je remercie également l'ensemble du corps professoral de l'Université de Montréal pour l'encadrement sans pareil qu'il offre aux étudiants et aussi pour nous avoir transmis cette grande passion pour la recherche et la science.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance aux membres du jury, Dr. Guy Rousseau, Dr. Kristian Fillion et Dr. Alain Bonnardeaux pour avoir accordé leur temps précieux et pour leurs commentaires à titre d'experts.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui me sont chères et que j'ai délaissées quelque peu pour achever ma thèse. Je suis redevable aux membres de ma famille Chawki, Samira, Rachid et Rim qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant mon parcours universitaire et j'ai une attention particulière pour mon mari Hamza qui m'a apporté tout son soutien et a su créer l'environnement propice pour la réalisation de mon travail de recherche dans des conditions idéales.

## Introduction

La nature humaine nous pousse à chercher constamment à créer ce dont nous avons besoin et améliorer ce qui peut l'être. La médecine profite grandement de cet état d'esprit et en définitive la population en général. La découverte de la pénicilline, bien que fortuite, a permis de faire un bond de géant dans le traitement des infections. Certaines maladies infantiles ont été quasi éradiquées depuis l'introduction des vaccins. La pierre angulaire qui a marqué le pronostic de l'insuffisance rénale terminale est l'héparine. Mais je vais un peu trop vite, car après tout le chemin qui mène au besoin d'héparine commence plus en amont.

Si nous regardons le portrait de la santé de la population mondiale ou son antagoniste les causes de décès d'il y a cent ans, l'image qui se présente à nous est bien différente du monde actuel.<sup>1</sup> Les maladies contagieuses étaient la cause principale de décès, que ce soit pour des raisons d'hygiène, par les limites des connaissances ou par un manque d'outils pour les combattre, les infections planaient telle une ombre sur l'ensemble de la population. Lorsque le concept de germe fut introduit et accepté, que ces germes sont bien souvent en relation avec le niveau de propreté et le développement d'outils tels que les antibiotiques, nous étions enfin sur la bonne voie pour réduire la mortalité globale ainsi que prolonger l'espérance de vie. Mais ce n'est pas si simple, la vieillesse vient avec son lot de maladies et cette fois on parle de maladies non contagieuses. Les maladies cardiovasculaires deviennent alors le nouvel ennemi, il faut à tout prix prévenir et traiter. Le cancer n'est pas en reste, il représente un défi de taille pour la communauté scientifique. Des chercheurs aux cliniciens, tous s'unissent afin de reprendre le contrôle. Deux autres joueurs nécessitent aussi un notre attention, l'hypertension artérielle et le diabète. Alors que ces dernières sont déjà responsables de nombreux décès, elles provoquent le

développement de ce qu'on appelle des maladies secondaires. L'une d'entre elles est l'insuffisance rénale. L'espérance de vie augmente, la population est vieillissante, et le taux de personnes atteintes d'hypertension et/ou diabète augmente entraînant avec lui l'augmentation du taux d'insuffisance rénale. Cette insuffisance, avec le temps, évolue vers le stade terminal où les reins ne peuvent plus assurer leur fonction. Il y a soixante-dix ans, on ne pouvait rien y faire mais tout allait changer en 1945 lorsque l'on adapte un système développé chez le chien à l'humain. Abandonner ces patients n'est pas une option et une machine ingénieuse fût développée afin de "remplacer" la fonction rénale. Puisque le corps n'arrive plus à filtrer le sang lui-même, ce "rein artificiel" le fera à sa place. Mais sortir le sang du corps pour le filtrer et ensuite le renvoyer dans les vaisseaux ne se fait pas sans embuche. Toutes ces perturbations de flux entraînent avec elles un excès de coagulation sanguine. Le système mécanique a alors besoin d'être complété par un acteur pharmacologique découvert en 1922, l'héparine. Son pouvoir anticoagulant en a fait un incontournable en dialyse. Un équilibre fragile doit être maintenu afin de tirer avantage de l'anticoagulation sans pour autant provoquer d'hémorragie. L'héparine, également appelée héparine non fractionnée, est utilisée pour diverses indications cardiovasculaires avec succès. Dans les années 80, les héparines de bas poids moléculaire ont été introduites comme alternative à l'héparine. Cette nouvelle forme d'héparine est dérivée de l'originale par différentes méthodes, engendrant ainsi différentes héparines de bas poids moléculaire. Celles-ci remplacent progressivement l'héparine non fractionnée comme première ligne de traitement pour les mêmes indications. Il n'a pas fallu longtemps pour qu'elles soient également introduites en dialyse. Lorsque des études comparatives ont été menées, les deux formes d'héparines ont démontré une efficacité similaire. Les résultats provenant de milliers de



patients confirment ce que les cliniciens et le personnel soignant en dialyse avaient déjà observé; un effet anti-thrombotique efficace durant une séance complète de dialyse.

Cependant, l'utilisation d'héparine ne se fait pas sans effets indésirables. En plus du risque de saignement, les patients exposés semblent avoir un plus grand risque d'ostéoporose. Il en va de même pour le profil lipidique qui est perturbé par une utilisation à long terme d'héparine. Un autre effet, rare mais sévère, est la thrombocytopénie. Cette dernière peut non seulement constituer un danger pour le patient mais également prévenir l'utilisation subséquente de toutes les formes d'héparine, incluant celles de bas poids moléculaire, dû à une réaction croisée. Les héparines de bas poids étant dérivées de l'héparine pourraient avoir les mêmes effets indésirables. Mais ce qui inquiète encore plus c'est leur voie d'élimination et les conséquences possibles. Contrairement à l'héparine, elles sont éliminées essentiellement par voie rénale. Or, on se rappelle que le contexte clinique est constitué de patients dont la fonction rénale est quasi-inexistante. On craint une accumulation des héparines de bas poids moléculaire qui mènerait vraisemblablement à un plus grand risque de saignement. Mais que se passe-t-il en réalité chez les patients? Observons-nous plus d'effets indésirables avec une forme d'héparine plutôt que l'autre? Les héparines de bas poids moléculaires sont-elles toutes équivalentes en terme de risque? Les chapitres suivants permettront de passer en revue les différents concepts abordés plus haut sur l'insuffisance rénale et la pharmacologie des héparines. Puis seront présentés les résultats d'estimation des risques associés aux héparines mesurés auprès de milliers de patients durant plus de 10 ans.

# Chapitre 1. Insuffisance rénale

## 1.1 Définition et stades

La fonction des reins est la rétention et l'élimination sélective d'eau, d'électrolytes et d'autres solutés dans le but de maintenir un milieu intérieur stable. Cette fonction est assurée grâce à la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.<sup>2</sup> L'évaluation de la fonction rénale et par conséquent le suivi de la progression de l'insuffisance rénale se fait par l'intermédiaire du débit de filtration glomérulaire (DFG).<sup>2</sup> Ce débit représente la capacité à épurer un certain volume de sang d'une substance par unité de temps. On estime que le DFG normal chez une personne saine est de 120 ml/min par 1,73m<sup>2</sup> pour une femme et de 130 ml/min par 1,73m<sup>2</sup> chez un homme.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se caractérise par une perte progressive et irréversible de la fonction rénale. Les recommandations de la *National Kidney Foundation* (NKF), retrouvées dans le *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), définissent l'IRC comme un dommage au niveau de l'organe et/ou d'un DFG inférieur à 60ml/min par 1,73m<sup>2</sup> pour une durée de trois mois ou plus.<sup>3</sup> Une classification de l'IRC sous forme de stades est également proposée (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition et stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (traduction du tableau disponible dans KDOQI) <sup>3</sup>

Stade	Description	DFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Dommages rénaux avec DFG normal ou augmenté	≥90
2	Dommages rénaux avec diminution mineure du DFG	60-89
3	Diminution modérée du DFG	30-59
4	Diminution sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15 (ou dialyse)

L'insuffisance rénale chronique est définie comme un dommage rénal ou DFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> durant 3 mois ou plus. Le dommage rénal est défini comme des anomalies pathologiques ou des marqueurs de dommages, incluant des anomalies dans les tests de sang ou d'urine ou les radiographies.

Lorsqu'un patient est diagnostiqué avec une IRC de stade 5, celui-ci recevra éventuellement une thérapie de remplacement, soit la dialyse ou une transplantation.<sup>3</sup> Bien que la transplantation semble attrayante, il n'y a pas assez d'organes afin d'offrir cette option à tous les patients éligibles. Au Canada, en 2013, 5333 patients devaient débiter une thérapie de remplacement rénal. Malgré une augmentation de dons d'organes (de personnes vivantes et décédées), 3382 patients étaient encore en attente d'une transplantation rénale.<sup>4</sup> Lorsqu'on se tourne vers la dialyse, il existe deux types : l'hémodialyse (HD) et la dialyse péritonéale (PD). La dialyse est une technique permettant l'épuration du sang soit en milieu extracorporel (hémodialyse) soit en milieu intracorporel (dialyse péritonéale).<sup>5</sup> Dans la majorité des cas, les patients peuvent être assignés à l'une ou l'autre des techniques. Il existe certaines contre-indications à chacune d'entre elles présentées dans le tableau 2.

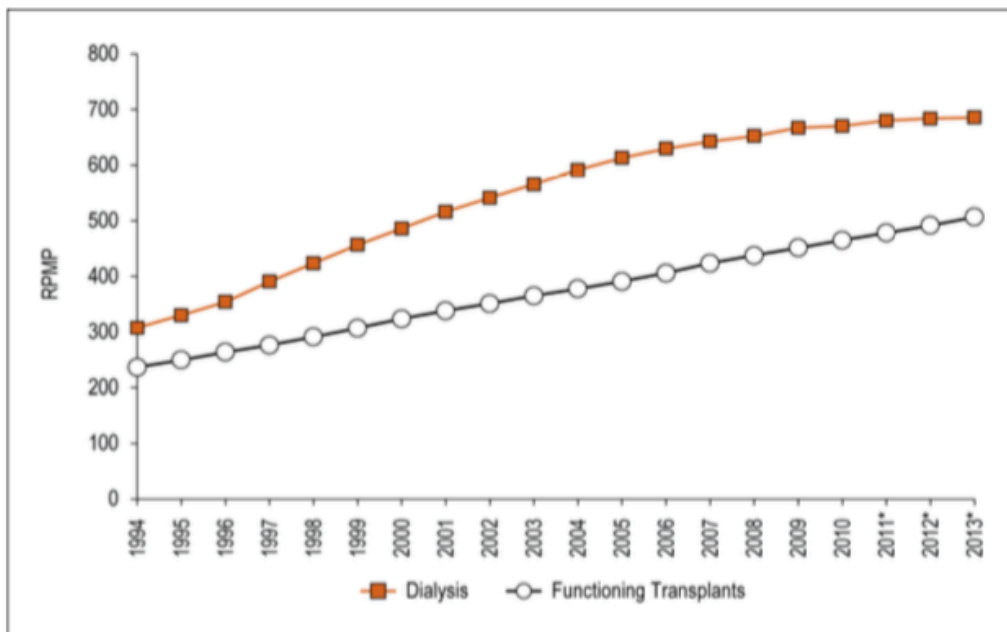
Tableau 2 : Contre-indications absolues et relatives au mode de dialyse (traduction de la version originale adaptée du NKF KDOQI)<sup>2</sup>

<b>Contre-indications au mode de dialyse</b>	
<b>Dialyse péritonéale (PD)</b>	
<b>Absolue</b>	<b>Relative</b>
Perte de la fonction péritonéale conduisant à une clairance inadéquate, adhésions bloquant le flux du dialysat, hernie abdominale ne pouvant être corrigée chirurgicalement, ouverture dans la paroi abdominale, fuite de fluide au niveau du diaphragme, inaptitude à faire des échanges en l'absence d'assistance adéquate	Grefe aortique abdominale récente, dérivation ventriculopéritonéale, intolérance au fluide intra-abdominal, importante masse musculaire, obésité morbide, malnutrition sévère, infection de la peau, problème de transit
<b>Hémodialyse (HD)</b>	
<b>Absolue</b>	<b>Relative</b>
Aucun accès vasculaire possible	Accès vasculaire difficile, phobie des aiguilles, insuffisance cardiaque, problème de coagulation

L'hémodialyse était le traitement initial de 77% des patients nécessitant une thérapie de remplacement rénal en 2013.<sup>4</sup>

## **1.2 Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique au Canada et au Québec**

En 2013, on compte 41 931 patients prévalent en insuffisance rénale terminale dont 57.5% en dialyse et 42.5% avec un transplant fonctionnel.<sup>4</sup> Les patients en hémodialyse représentent 78% de la population en dialyse au Canada en 2013. Au Québec ils sont 8 163 patients en insuffisance rénale terminale, avec des proportions de dialysés et de transplants similaires aux proportions canadiennes.<sup>4</sup> On note une augmentation de 123% du nombre de patients dialysés au Canada depuis 1994 et la prévalence des transplantations a, quant à elle, plus que doublé (figure 1).<sup>4</sup> Il faut noter cependant qu'il est probable que ces chiffres sous-estiment la réalité pour les années allant de 2011 à 2013 dû au fait que toutes les provinces n'ont pas rapporté l'intégralité de leurs données. Le Québec a quant à lui, pour des raisons administratives, rapporté 40% des données sur l'incidence des patients en dialyse et les décès.



**Note**

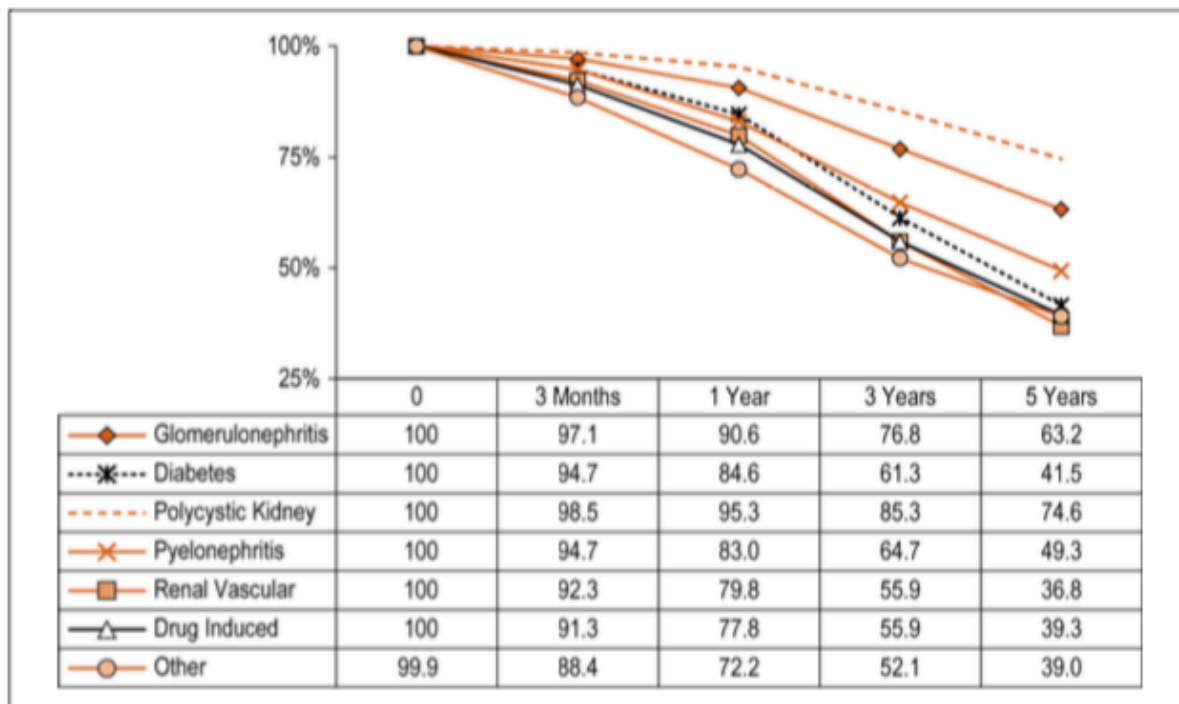
\* Reported values for 2011, 2012 and 2013 may be slightly lower as a result of under-reporting of incident dialysis cases in some provinces and unreported incident dialysis cases and deaths from Quebec. For a summary of under-reporting of incident dialysis cases by province and year, see Section 1.2.

**Sources**

Canadian Organ Replacement Register, 2014, Canadian Institute for Health Information; Statistics Canada.

Figure 1 : Taux de prévalence pour les patients en dialyse ou avec un transplant fonctionnel au Canada, de 1994 à 2013 (taux par million d'habitants)<sup>4</sup>

Le taux de survie est peu affecté par le sexe, cependant, l'âge ainsi que l'étiologie de l'insuffisance rénale sont des facteurs qui vont influencer les chances de survie du patient en hémodialyse.<sup>4</sup> Les patients de moins de 18 ans ont un taux de survie en hémodialyse de 85% à 5 ans alors que les patients de plus de 75 ans ont un taux de survie de 27%.<sup>4</sup> Les taux de survie par étiologie sont présentés dans la figure 2. On remarque qu'un patient en insuffisance rénale suite à une glomérulonéphrite aura une meilleure chance de survie à 5 ans comparativement à un patient diabétique ou avec un problème de vascularisation rénale.



**Notes**

\* Survival rates may be affected by under-reporting of incident dialysis cases in some provinces and unreported deaths from Quebec in 2011, 2012 and 2013. For a summary of under-reporting by province and year, see Section 1.2.

† For a list of all primary diagnoses captured by CORR, see Appendix F.

**Source**

Canadian Organ Replacement Register, 2014, Canadian Institute for Health Information.

Figure 2 : Taux de survie non ajusté de patients en hémodialyse par étiologie de l'insuffisance rénale, Canada, 2004 à 2013 (pourcentage)<sup>4</sup>

Il existe plusieurs méthodes de dialyse, mais l'hémodialyse en milieu hospitalier étant la plus fréquente dans la pratique clinique, l'ensemble des informations et données qui suivent concerneront ce type de traitement seulement.

## **1.3 L'hémodialyse**

### **1.3.1 Principes de l'hémodialyse**

L'hémodialyse consiste à épurer le sang à l'aide d'un appareil de dialyse. Lorsqu'un patient atteint une insuffisance rénale de stade 5, il y a une accumulation de déchets et toxines urémiques dans le sang. L'hémodialyseur agit en tant que rein artificiel et permet de compenser partiellement cette perte de fonction. Bien que les techniques et appareillage soient de plus en plus évolués, il faut noter que les reins fonctionnent à plein régime sans interruption. Une thérapie de remplacement telle que l'hémodialyse ne pourra jamais remplacer un rein fonctionnel puisque ce traitement est intermittent. La fréquence ainsi que la durée des traitements varient selon les caractéristiques propres au patient. En règle générale, une séance d'hémodialyse dure quatre heures à raison de trois fois par semaine.<sup>2,5,6</sup>

### **1.3.2 Appareillage et accès vasculaire**

L'hémodialyseur est un appareil à deux compartiments, l'un pour le sang et l'autre pour le dialysat, les deux étant séparés par une membrane semi-perméable. Le dialysat est formé à partir d'eau de la ville qui aura été purifiée par différents procédés à laquelle on rajoute un concentré de différents composants essentiels tels que du sodium, du potassium, du calcium et autres. La concentration obtenue de chaque électrolyte lors du mélange devra permettre d'enlever la quantité désirée d'eau et autres composés en excès sans que cela résulte en une carence ou provoque des problèmes de tension. Le sang circule en sens inverse par rapport au dialysat, ce qui permet de maximiser le mouvement des solutés à travers la membrane. Le principal mécanisme de clairance du sang est la diffusion passive.<sup>5</sup>



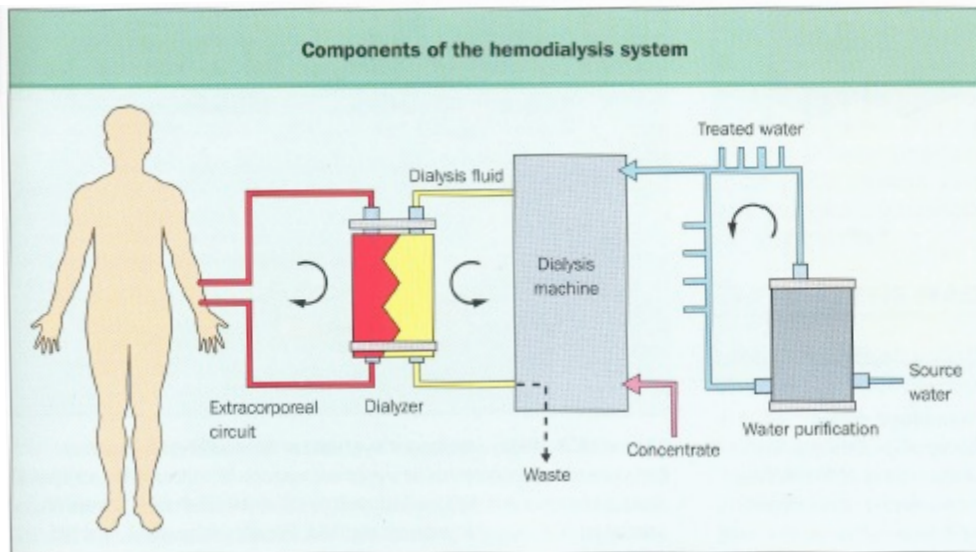


Figure 3 : schéma simplifié des composantes du système de l'hémodialyse<sup>2</sup>

Dès que le sang sort du corps, il se trouve dans un milieu artificiel. Ainsi, les cellules se trouvant en circulation peuvent interagir avec toutes les surfaces avec lesquelles elles sont mises en contact. Le choix du type de membrane ainsi que des matériaux est primordial pour que ces derniers soient biocompatibles. Une autre composante importante est l'anticoagulation afin de réduire le risque de thrombose. Le chapitre 2 discute des diverses options d'anticoagulants ainsi que de leurs mécanismes d'action.

Un accès vasculaire est nécessaire afin de pomper le sang hors du corps puis le retourner. Il existe principalement deux types d'accès vasculaire : le cathéter veineux et le shunt artérioveineux. Le cathéter a l'avantage d'être opérationnel immédiatement. Il ne nécessite aucune préparation préalable. Les risques d'infections sont cependant trois fois plus élevés et plusieurs précautions sont à prendre lors de la manipulation du cathéter. Le shunt artérioveineux, tel que la fistule artérioveineuse (FAV) est formé par anastomose entre une artère et une veine adjacente. Une fois l'intervention effectuée, le shunt doit se développer avant d'être utilisé. La FAV reste la méthode la plus sécuritaire et la plus adaptée à long

terme. Les principaux inconvénients sont le temps nécessaire à la maturation ainsi que l'incapacité à développer un flux sanguin suffisant pour la dialyse.<sup>6</sup> La thrombose reste un problème majeur peu importe l'accès vasculaire utilisé et nécessite une prise en charge pharmacologique.

### **1.3.3 Hémostase en hémodialyse**

Chez une personne saine, plusieurs mécanismes entrent en jeu afin de maintenir un équilibre entre l'anticoagulation et l'hémostase. Les principaux acteurs sont les plaquettes et des facteurs plasmatiques avec une activité enzymatique. Ensemble, ils permettent de combler une brèche au niveau vasculaire sans pour autant bloquer totalement la lumière du vaisseau. Les patients en IRC ont des désordres de coagulation et de plaquettes. Ils sont plus à risque de saigner et de faire des thromboses.<sup>2</sup>

#### **1.3.3.1 Thrombose**

La thrombose est une complication fréquente chez les patients en IRC. Les troubles d'hypercoagulabilité sont causés par plusieurs changements dans les voies de procoagulation, anticoagulation et fibrinolytique.<sup>7</sup> On note une augmentation des facteurs procoagulants, une diminution de la régulation de l'anticoagulation, une hyperfibrinogénémie, une augmentation de la production de thrombine, une fibrinolyse déficiente, une activation des cellules endothéliales, des monocytes, des plaquettes, des changements dyslipidémiques, une hémococoncentration et une activation de la coagulation durant l'hémodialyse.<sup>8-14</sup>

L'hémodialyse va provoquer une turbulence au niveau du flot sanguin et le contact avec une surface étrangère causer un stress. Le contact avec une surface artificielle et le flot sanguin vont activer les voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation.<sup>15</sup> Afin de réduire le risque

de thrombose et de formation de caillot lors de l'hémodialyse, il est nécessaire d'appliquer une anticoagulothérapie adéquate de telle sorte qu'elle ne provoque pas de saignement majeur chez le patient. C'est là que réside le défi des cliniciens qui doivent, en fonction des caractéristiques propres à chaque patient, déterminer le meilleur régime thérapeutique afin de conserver les bénéfices de l'anticoagulation sans en augmenter les risques.

### **1.3.3.2 Saignement**

La diathèse hémorragique en IRC peut être causée entre autres par l'anémie, des désordres de la paroi vasculaire et des plaquettes.<sup>16,17</sup> Les facteurs urémiques contribuent également à favoriser les saignements par inhibition de l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.<sup>18</sup> En corrigeant l'anémie par l'administration d'érythropoïétine et en diminuant les facteurs urémiques par l'entremise de l'hémodialyse, on diminue grandement le risque de saignement.<sup>5,16,17</sup> Les complications hémorragiques ont diminué dans la dernière décennie grâce aux différentes thérapies disponibles et les avancées dans le traitement de l'insuffisance rénale terminale.<sup>2</sup>

## **Chapitre 2. Anticoagulation, problématique et objectifs**

L'anticoagulation est la clé de la réussite de l'hémodialyse. Plusieurs agents pharmacologiques sont disponibles comme anticoagulants du circuit extracorporel, chacun agissant à différents niveaux de la cascade de coagulation. Les turbulences de flux causées par la dialyse ainsi que le contact avec la membrane du dialyseur vont activer les voies intrinsèque et extrinsèque de coagulation. La voie intrinsèque utilise des facteurs de coagulation déjà présents dans le sang, alors que la voie extrinsèque induit la libération de facteurs tissulaires. Ces deux voies convergent vers la voie de coagulation commune qui se traduit par l'activation du facteur X qui entraîne le changement de la prothrombine vers sa forme active, la thrombine. Différents acteurs sont impliqués dans la coagulation offrant ainsi différentes stratégies d'anticoagulation. Traditionnellement, les différentes formes d'héparine sont les plus largement utilisées dans le cadre de l'hémodialyse. L'intérêt envers d'autres anticoagulants vient du besoin d'offrir une alternative aux patients ne tolérant pas l'héparine que ce soit dû à une réaction immunitaire ou autre.

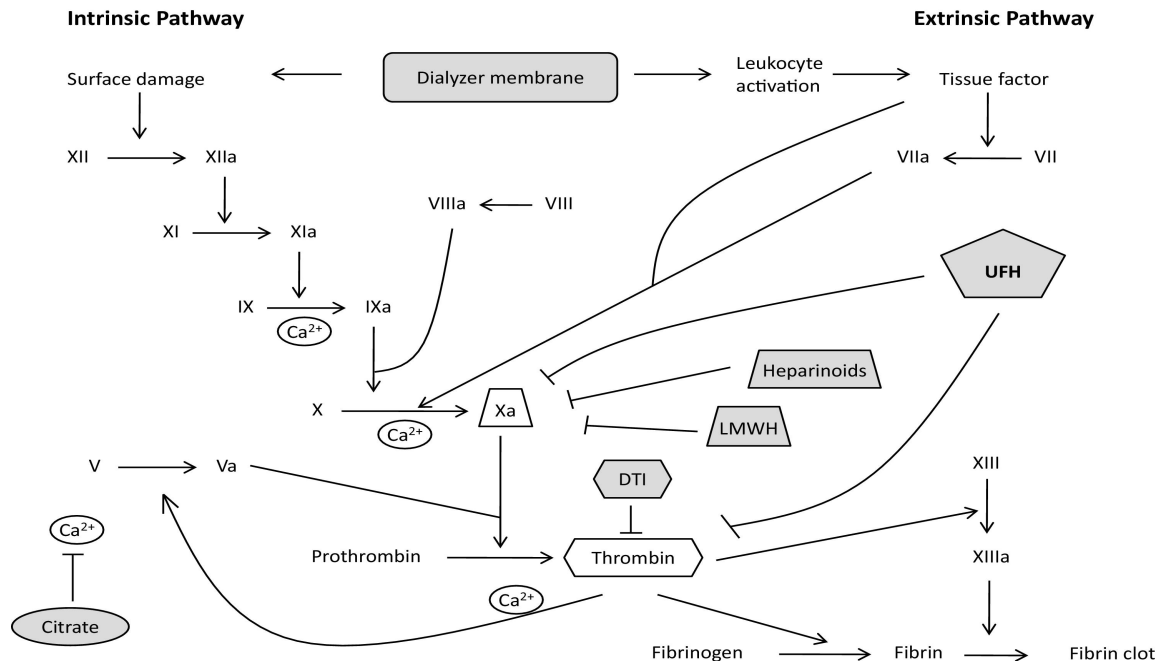


Figure 4 : Cascade de coagulation. Activation des voies intrinsèque et extrinsèque par la membrane du dialyseur et divers sites d'action des anticoagulants. UFH: Héparine non fractionnée; LMWH: Héparines de bas poids moléculaire; DTI: inhibiteurs directs de la thrombine<sup>19</sup>

## 2.1 Les non héparines

### 2.1.1 Citrate

Le calcium ionisé est nécessaire pour l'activation de la cascade de coagulation tel qu'illustré dans la figure 4. Le citrate agit comme chélateur du calcium et du magnésium lorsqu'il est infusé dans la ligne artérielle du circuit extracorporel. Ceci empêche indirectement l'activation de cofacteurs de coagulation. Diverses stratégies d'anticoagulation impliquant le citrate ont été développées avec un niveau de complexité variable. L'une d'elles consiste à infuser du citrate trisodium dans la ligne artérielle tout en utilisant un dialysat ne contenant pas de calcium. Avant d'être retourné dans le corps, le sang était infusé d'une solution de calcium à 5% au niveau de la ligne veineuse.<sup>20,21</sup> Cette méthode s'avère relativement complexe nécessitant

la modification de l'appareillage puisque deux pompes sont nécessaires en plus d'un dialysat dont la formulation est appropriée. Des protocoles simplifiés ont été utilisés par la suite en utilisant du citrate trisodium à une concentration plus faible que la méthode décrite auparavant. Le dialysat utilisé n'a pas besoin d'être modifié et aucune infusion de calcium n'est appliquée avant le retour du sang vers le corps.<sup>22</sup> Certains aspects sont à prendre en compte lorsqu'une anticoagulation au citrate est considérée. Le citrate est métabolisé par le foie et transformé en bicarbonate. Ceci peut causer une alcalose métabolique. Une modification de la concentration de bicarbonate dans le dialysat peut permettre de minimiser ce risque.<sup>23,24</sup> Du dextrose A peut également être substitué au trisodium afin de minimiser le risque d'hyponatrémie. Dans des cas extrêmement rares un niveau de calcium ionisé débalancé pourra causer un arrêt cardiaque et le décès du patient.<sup>25</sup>

L'utilisation de citrate comme anticoagulant en hémodialyse reste, malgré les risques décrits plus haut, une alternative à l'héparine à ne pas écarter de la main. Dans les cas où les patients ne supportent pas l'héparine (i.e. thrombocytopénie induite par l'héparine) il est nécessaire de leur procurer une solution de rechange viable. Il a également été démontré que chez les patients à haut risque de saignement, le citrate avait un risque plus faible de causer une hémorragie comparativement à une faible dose d'héparine.<sup>26</sup> Parmi les avantages évoqués pour le citrate, on parle également d'une meilleure biocompatibilité et d'une réduction de dépôt de produits du sang au niveau de la membrane du dialyseur.<sup>27</sup>

### **2.1.2 Héparinoïdes naturels et synthétiques**

Les héparinoïdes réfèrent à la classe des glycosaminoglycans dérivés des héparines. Ils peuvent être d'origine animale ou végétale, bien que seuls ceux d'origine animale nous

intéressent dans le cadre de l'anticoagulation. Le dermatan sulfate est un protéoglycan chargé négativement qui empêche l'activation du cofacteur II par liaison directe.<sup>28</sup> Plusieurs autres agents sont connus pour leur activité anticoagulante.

Le danaparoïde est un composé d'héparan sulfate (84%), dermatan sulfate (12%) et de chondroïtin sulfate (4%). Il a une forte activité anti-facteur Xa et, très faiblement, anti-facteur IIa. Le ratio anti-Xa/anti-IIa est de 20:1 environ.<sup>27</sup> Grâce à son activité perturbatrice de la liaison entre le facteur plaquettaire 4 et les plaquettes, ainsi que la prévention de l'activation des plaquettes par les anticorps produits par la thrombocytopenie induite par l'héparine; le danaparoïde est recommandé chez cette population.<sup>29</sup> Bien qu'il ait été retiré du marché aux États-Unis, il continue d'être utilisé au Canada et en Europe.<sup>27</sup> Le danaparoïde a une demi-vie d'environ 30 heures nécessitant ainsi le contrôle de l'activité anti-facteur Xa et la réduction de la dose utilisée lors de séances d'hémodialyse subséquentes.<sup>30</sup>

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique. Cette séquence correspond au pentasaccharide dans les chaînes d'héparine responsables de la liaison avec l'antithrombine III.<sup>31</sup> La demi-vie est variable selon le type de dialyseur. Lorsqu'il s'agit d'un faible débit, la demi-vie est fortement augmentée avec une accumulation durant la séance de dialyse menant à une anticoagulation systémique. Un dialyseur à flux élevé va quant à lui diminuer de façon marquée la demi-vie durant la dialyse forçant ainsi l'utilisation d'une dose plus élevée en bolus initial. Un suivi rigoureux durant la séance de dialyse est nécessaire afin d'appliquer les ajustements nécessaires. Comme les héparinoïdes naturels, le fondaparinux est principalement utilisé chez les patients ayant une thrombocytopenie induite par l'héparine.<sup>32</sup>

### 2.1.3 Inhibiteurs directs de la thrombine

Les inhibiteurs directs de la thrombine sont, comme leur nom l'indique, des composés qui bloquent directement la thrombine sans passer par un cofacteur. Deux inhibiteurs sont présentement approuvés pour l'utilisation en dialyse chez des patients avec thrombocytopénie induite par l'héparine, l'argatroban et l'hirudine.<sup>31</sup> L'argatroban est un peptide synthétique dérivé de l'arginine qui se lie de manière réversible au site catalytique de la thrombine. Chez les patients en insuffisance rénale, sa demi-vie est prolongée bien qu'il soit principalement éliminé par voie hépatique.<sup>33</sup> Les patients souffrant également d'une insuffisance hépatique devront avoir une diminution de la dose. Un suivi constant du niveau d'anticoagulation est nécessaire puisque la liaison de l'argatroban est réversible et dose-dépendante.<sup>34</sup> Le métabolite principal a un effet anticoagulant également mais il ne semble pas y avoir d'accumulation. Le débit de la dialyse ne semble pas affecter la clairance dû à une forte liaison aux protéines plasmatiques.<sup>34,35</sup>

Contrairement à l'argatroban, l'hirudine et ses recombinaants sont des inhibiteurs irréversibles de la thrombine. Il s'agit d'un polypeptide dont la clairance passe par voie rénale ce qui prolonge substantiellement sa demi-vie chez les patients en dialyse.<sup>36</sup> L'effet thérapeutique d'une injection unique peut durer jusqu'à une semaine. Un suivi du niveau d'anticoagulation est nécessaire afin de minimiser le risque de saignement.<sup>37</sup> L'hirudine ne provoque pas de réactivité croisée chez les patients avec thrombocytopénie induite par l'héparine, cependant des anticorps anti-hirudine sont détectable après cinq jours de traitement. La présence de ces anticorps nécessite souvent un ajustement de la dose puisqu'ils prolongent la demi-vie et donc l'effet anticoagulant.<sup>38-40</sup> Les tests habituels pour le monitoring de l'anticoagulation en hémodialyse ne



présentent pas une relation linéaire lorsqu'il s'agit de l'hirudine. Un autre test, temps de coagulation de l'ecarin, a été développé afin de mesurer directement l'activité de la thrombine.<sup>27</sup>

D'autres anticoagulants existent, tels que les inhibiteurs de la sérine protéase et les prostanoïdes; cependant dû aux divers effets secondaires leur utilisation en hémodialyse est marginale voire inexistante.<sup>41-43</sup> De plus, les anticoagulants oraux directs et la warfarin ne sont pas utilisés en hémodialyse puisque leur demi-vie varie de 12 à 14 heures ce qui est trop long lorsque le but recherché est d'offrir une anticoagulation intermittente uniquement durant la séance de dialyse.

#### **2.1.4 Hémodialyse sans anticoagulation**

Pour les patients dont le risque de saignement est élevé, il arrive que l'on préfère procéder à une hémodialyse dite "sans" anticoagulant. Il existe quelques variantes en termes de façon de procéder. L'une d'entre elles consiste à utiliser des membranes de filtration qui sont couvertes d'héparine. Le succès de cette méthode varie d'une étude à l'autre allant de l'absence de nécessité d'anticoagulation, à la réduction substantielle de la dose d'anticoagulation à administrer, à l'accumulation de caillots sanguins menant au changement de filtre durant la dialyse.<sup>44-47</sup> Au vu de ces résultats mitigés, une attention plus particulière a été portée aux matériaux utilisés pour la fabrication des membranes ainsi que leur charge, ceci afin d'optimiser la liaison de l'héparine à leur surface. Il existe également des cathéters et des lignes d'accès qui sont couverts par de l'héparine développés pour les chirurgies cardiaques extracorporelles. Cependant, à ce jour, il n'y a pas de circuit extracorporel d'hémodialyse qui soit complètement couvert d'héparine pour réduire voire empêcher la formation de caillots et dépôts de fibrine.<sup>48</sup> Le risque de relâche de

cette héparine dans le sang est présent, et bien que la concentration soit trop faible pour induire une anticoagulation cela peut représenter un danger pour les patients souffrant d'une thrombocytopenie induite par l'héparine. Un nettoyage extensif du circuit par de la saline avant le début de la séance de dialyse est également utilisé dans les cas d'hémodialyse sans anticoagulation avec un taux de succès variable. L'un des problèmes récurrents avec l'ensemble de ses méthodes est l'apparition de caillots au niveau du circuit durant la dialyse poussant à son interruption et au remplacement des lignes et de la membrane. Sans parler du risque qu'un caillot soit retourné dans le corps du patient engendrant ainsi d'autres problèmes tels qu'une thrombose veineuse par exemple. Le coût de remplacement du circuit est également à considérer.

## **2.2 L'héparine non fractionnée**

### **2.2.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie**

L'héparine non fractionnée (HNF) est constituée de glucosaminoglycanes anioniques dont le poids moléculaire peut varier de 5 à 40 kDa, avec une moyenne de 15 kDa. Le tiers des molécules d'héparine contiennent une séquence pentasaccharide liant l'antithrombine, qui est un anticoagulant naturellement présent dans le sang, pour en augmenter l'activité de 1000 à 4000 fois. Les cibles de l'antithrombine sont la thrombine (facteur IIa) et le facteur Xa avec un ratio 1:1.<sup>27</sup> À forte dose, l'héparine peut se lier au cofacteur II qui est également un anticoagulant naturel.<sup>27,49</sup> L'héparine est une molécule hautement sulfatée, ce qui lui confère une forte charge négative entraînant ainsi des liaisons non spécifiques à l'endothélium, aux protéines plasmatiques et aux macrophages. Ceci diminue la biodisponibilité du produit.<sup>49</sup> L'élimination de l'HNF est décrite comme passant par un mécanisme saturable et un non saturable. Le mécanisme saturable est plus efficace à faible dose. L'héparine se lie et est

absorbée dans des systèmes cellulaires tels que le système réticuloendothélial ou les cellules endothéliales. La clairance rénale correspond au mécanisme non-saturable.<sup>50-52</sup>

Le volume de distribution de l'HNF semble s'approcher du volume plasmatique avec une cinétique d'élimination d'ordre zéro et d'ordre premier, bien qu'en hémodialyse, la portion éliminée avec une cinétique d'ordre zéro est négligeable.<sup>53</sup> On estime que la demi-vie de l'héparine varie entre 50 et 70 minutes.<sup>54,55</sup> Ceci est également confirmé lors d'une étude qui utilise des tests anti-Xa afin de titrer la concentration de l'HNF au lieu des tests cliniques de routine.<sup>56</sup> Des études démontrent cependant une variabilité inter-patient en ce qui concerne la demi-vie, le volume de distribution et la clairance de l'HNF.<sup>53,55,57</sup>

Il y a principalement deux stratégies d'héparinisation lors de l'hémodialyse. Le patient peut recevoir une dose d'attaque suivie d'une infusion continue durant la dialyse. Le clinicien peut également opter pour une administration intermittente avec un ou plusieurs bolus.<sup>58</sup> Compte tenu des caractéristiques pharmacodynamiques de l'HNF, la dose d'attaque suivie d'une infusion permet une anticoagulation plus stable. Le but de l'héparinisation est d'obtenir et maintenir un ACT (activated clotting time) majoré d'au moins 80% par rapport à l'ACT basal (voir la section suivante pour une définition de l'ACT et autres méthodes de monitoring). En pratique, on parle d'une valeur d'ACT comprise entre 200 et 250 secondes avec des valeurs basales qui varient entre 90 et 140 secondes.<sup>5,6,58</sup> L'héparinisation doit être cessée 30 minutes avant la fin de la dialyse afin de diminuer le risque de saignement lors du retrait de l'aiguille et ne pas augmenter le temps de compression de la FAV qui devrait être inférieur à 10 minutes.<sup>59</sup> Le coût de l'HNF est faible et il existe plusieurs protocoles ayant fait leurs preuves dans la pratique clinique quotidienne. Sa courte demi-vie et la réversibilité de l'effet à l'aide de la protamine en font un traitement sécuritaire.<sup>60</sup>

### **2.2.2 Méthodes de monitoring**

Ayant une fenêtre thérapeutique étroite, il est primordial d'effectuer le monitoring de l'HNF lors de l'hémodialyse afin d'éviter les thromboses, et ce, sans causer d'hémorragie.<sup>27</sup> Il existe diverses méthodes pour mesurer la bioactivité de l'héparine : des méthodes visuelles et des tests du temps de coagulation. Le personnel affecté à l'hémodialyse est formé afin de déterminer visuellement la coagulation du circuit extracorporel. Des caillots de fibrine peuvent se former dans le piège à bulle ou dans le dialyseur. Les stades de coagulation vont d'inexistante (stade 1) à circuit coagulé (stade 4).

Parmi les tests disponibles, on retrouve le WBPTT, l'ACT et le LWCT. Le « whole-blood partial thromboplastin time » ou WBPTT permet d'accélérer le temps de coagulation par l'ajout du réactif actine FS à l'échantillon de sang. On mesure le temps nécessaire à la formation d'un caillot. La prolongation WBPTT est linéaire par rapport à la concentration d'héparine dans le sang.<sup>6</sup> L'ACT (activated clotting time) est similaire au WBPTT à la différence que l'on utilise de la silice. Les résultats obtenus par l'ACT sont moins reproductibles. Le Lee-White clotting time (LWCT) est la méthode la moins utilisée à cause du délai nécessaire pour observer la formation d'un caillot et la faible reproductibilité du test. Il consiste à mettre l'échantillon de sang dans un tube en verre et l'inverser à intervalle régulier. Le principe général est de mesurer le temps nécessaire à la formation d'un caillot après inversement. L'évaluation se fait de manière visuelle et le temps est chronométré.<sup>6,58</sup>

### **2.2.3 Avantages et inconvénients**

Comme toute thérapie, il y a certains risques reliés à l'utilisation de l'HNF. Les complications qui sont rapportées sont des saignements, des infections liées au cathéter, les

réactions anaphylactiques, de dyslipidémie, de l'ostéoporose, d'hyperkaliémie, des réactions de la peau, augmentation des transaminases, alopecie, hypoaldostéronisme, priapisme et thrombocytopenie.<sup>58,60,61</sup> Bien que la majorité de ces complications soient rares, il n'en demeure pas moins que certaines sont observées plus fréquemment compte tenu de l'utilisation répandue de l'héparine. Les effets indésirables les plus communs sont les saignements et l'ostéoporose; la thrombocytopenie est l'une des réactions les plus sévères.<sup>61</sup>

## 2.3 Les héparines de bas poids moléculaire

### 2.3.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est obtenue à partir de l'héparine non fractionnée par clivage enzymatique ou dépolymérisation chimique, donnant ainsi des chaînes dont le poids moléculaire moyen est de 5 kDa (de 2 à 8 kDa).<sup>27,58</sup> Selon la méthode utilisée, on obtient des chaînes différentes et donc des HBPM différents (tableau 3). Ces différences vont influencer leur cinétique et leur dynamique.<sup>62</sup> Les HBPM se lient également à l'antithrombine afin d'en augmenter l'activité anti-Xa mais leur courte chaîne induit une activité anti-IIa moindre comparativement aux HNF. La demi-vie varie également entre les différentes formes d'HBPM et est plus longue que la demi-vie de l'HNF.<sup>63</sup>

Tableau 3 : Caractéristiques des héparines disponibles au Canada<sup>63,64</sup>

Agent	Poids moléculaire moyen (Da)	Demi-vie intraveineuse (minutes)	Ratio anti-Xa/anti-IIa
UFH	17500	50-70	1:1
Enoxaparine	4500-5300	129-180	3.9:1
Dalteparine	6000-6900	119-139	2.2:1
Tinzaparine	6500-8300	111	1.5:1

Le poids moléculaire des HBPM étant plus faible que celui des HNF, la charge négative est elle aussi diminuée ce qui réduit la liaison aux protéines plasmatiques et a pour conséquence d'augmenter la biodisponibilité du produit, ainsi qu'une meilleure prédictibilité de la relation dose-réponse.<sup>63</sup> Traditionnellement, les HBPM ont été considérées comme étant principalement éliminées par voie rénale<sup>62</sup>, mettant de l'avant une possible bioaccumulation du produit chez les patients en insuffisance rénale et donc une augmentation de la demi-vie. Cependant, nous savons aujourd'hui qu'aucune généralisation ne peut être faite sur la voie d'élimination et donc le risque de bioaccumulation puisque celles-ci dépendent de l'HBPM étudiée. La longueur des chaînes, et donc le poids moléculaire, est ce qui va déterminer la voie d'élimination. Les études animales ont montré que lorsque le poids moléculaire est inférieur à 5400 Da, la vitesse d'élimination est indépendante de la dose suggérant qu'un mécanisme non-saturable est en jeu. Par contre, lorsque le poids moléculaire est supérieur à 5400 Da, à faible dose la clairance est indépendante de la dose alors qu'à forte dose la clairance devient dose dépendante. En d'autres termes, lorsque le poids moléculaire augmente l'élimination passe graduellement d'un mécanisme saturable à un mécanisme non-saturable.<sup>65</sup> Les HBPM les plus lourdes pourront être éliminées par des systèmes cellulaires et dépendre moins de l'activité rénale. On peut présumer que la tinzaparine présente le risque le plus faible de bioaccumulation. En effet, cette hypothèse est soutenue par des études qui cherchaient à évaluer le risque de bioaccumulation de la tinzaparine chez des patients en insuffisance rénale sévère (DFG allant jusqu'à 20 ml/min) à dose prophylactique<sup>66</sup> et thérapeutique.<sup>67-69</sup>

Les HBPM ont comme principales indications cliniques la prévention et le traitement des thromboses veineuses, le traitement d'embolies pulmonaires aiguës et le traitement précoce de patients avec une angine instable.<sup>70</sup> Bien que l'hémodialyse ne fasse pas partie des indications

cliniques des HBPM, ces dernières sont tout de même administrées pour l'anticoagulation du circuit extracorporel en hémodialyse intermittente chronique dans plusieurs pays. Elles sont l'anticoagulation recommandée pour la dialyse dans le *European Best Practice Guidelines for hemodialysis*.<sup>71</sup>

### **2.3.2 Méthodes de monitoring**

Le monitoring des HBPM n'est pas nécessaire dû à un effet dose-réponse linéaire, mais dans les populations où l'on craint une bioaccumulation comme chez les patients en insuffisance rénale, il serait recommandé de faire le suivi de l'effet anticoagulant. Les méthodes de monitoring visuel telles que décrites pour l'HNF sont applicables pour les HBPM également. Les tests laboratoire disponibles pour les HNF ne sont pas valides pour les HBPM ou du moins ne représentent qu'un faible intérêt puisque les HBPM n'interagissent que faiblement avec le co-facteur IIa. Le test qui est le plus largement utilisé est celui mesurant l'activité anti-Xa.<sup>72-74</sup> Il s'agit d'un test chromogénique permettant la détection du facteur Xa. Un substrat du facteur Xa est lié à un chromophore, en présence de facteur Xa il y a clivage enzymatique menant à la libération du chromophore et donc au développement de couleur. La liaison HBPM et antithrombine permet d'inactiver le facteur Xa. Seule la fraction libre peut interagir avec le substrat, cette fraction est inversement proportionnelle à la quantité d'HBPM. Donc plus il y a d'HBPM plus l'intensité de la couleur sera faible. Le temps auquel le prélèvement est fait influence le résultat. De plus, il y a une certaine variabilité entre les différents tests commerciaux menant à une variabilité dans les résultats.<sup>75</sup> Enfin, la mesure de l'activité anti-Xa est un faible prédicteur du risque d'hémorragie et d'activité antithrombotique. Le statut clinique du patient et la dose utilisée seraient de meilleurs indicateurs.<sup>75-77</sup> La valeur cible du test anti-Xa varie selon

le risque de saignement du patient, du type d'HBPM utilisé et la dose. Une valeur approximative de 0.5 IU/ml est généralement considérée comme un niveau d'anticoagulation efficace sans augmentation du risque de saignement.<sup>49</sup>

### 2.3.3 Avantages et inconvénients

Dans la pratique clinique, les HBPM présentent l'avantage d'une administration unique précédant la séance d'hémodialyse, la dose est ajustée selon le poids et le monitoring ne semble pas nécessaire grâce à un effet prévisible. Le fait que le monitoring ne soit pas appliqué ou que rarement permet de maintenir un ratio infirmière patient plus avantageux qu'avec l'HNF. Les HBPM semblent causer moins de thrombocytopenies et moins de troubles lipidiques (cf. section 2.6 pour plus de détails). Cependant, le coût plus élevé, la plus longue demi-vie en insuffisance rénale et l'absence d'agent pouvant renverser l'effet font que leur utilisation en HD n'est pas approuvée par toutes les instances et qu'elle ne soit pas encore une pratique clinique courante.<sup>60</sup>

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différents anticoagulants

<b>Anticoagulant</b>	<b>Avantages</b>	<b>Limites</b>
<b>Citrate</b>	Risque réduit de saignement, alternative à l'héparine chez les patients avec thrombocytopenie	Alcalose métabolique, calcium ionisé débalancé pourra causer un arrêt cardiaque et décès
<b>Héparinoïdes naturels et synthétiques</b>	Chez les patients avec thrombocytopenie	Très longue demi-vie
<b>Inhibiteurs directs de la thrombine</b>	Action rapide, métabolisme hépatique, courte demi-vie, alternative à l'héparine chez patients avec thrombocytopenie	Monitoring nécessaire (ACT), coût élevé



<b>Sans anticoagulation</b>	Risque réduit de saignement	Risque élevé de thrombose et coût de remplacement du matériel d'hémodialyse
<b>Héparine non fractionnée</b>	Dissipation rapide de l'effet anticoagulant, coût réduit	Nécessite perfusion à cause de la courte demi-vie, monitoring, thrombocytopénie
<b>Héparine de bas poids moléculaire</b>	Une seule injection, pas de monitoring, effet dose-réponse linéaire	Métabolisme rénal, pas d'antidote, thrombocytopénie

## 2.4 Héparine et saignement

L'héparine, comme tout anticoagulant, peut augmenter le risque de saignements si elle est mal dosée selon les caractéristiques cliniques du patient. Cette crainte d'augmenter le risque de saignement chez les patients en hémodialyse chronique a depuis toujours représenté un frein quant à l'utilisation des HBPM dans les unités de dialyse pour l'anticoagulation de l'ECC. Comme discuté plus haut, le risque de bioaccumulation en hémodialyse a été étudié depuis leur introduction et quelques études cliniques ont été menées afin de tenter de répondre à cette question. Ces études n'ont été faites qu'auprès de petits groupes et excluaient les patients avec un historique de saignement. On ne peut traiter de la sécurité des HBPM sans évaluer si elles sont associées à un changement du risque de saignement, comparativement à l'HNF en hémodialyse chronique.

## 2.5 Héparine et ostéoporose

Les patients en hémodialyse sont plus à risque d'avoir une fracture comparativement à la population générale.<sup>78-82</sup> De plus, la morbidité et mortalité augmentent après une fracture majeure.<sup>83-86</sup> L'ostéoporose est un effet secondaire connu de l'héparine. Plusieurs hypothèses

ont été explorées quant au possible mécanisme d'action impliqué. L'une de ces hypothèses serait une interaction entre l'héparine et l'ostéoprotégérine (OPG), le récepteur activateur du facteur nucléaire kB (RANK) et le ligand de RANK (RANKL). L'axe OPG/RANK/RANKL jouerait un rôle essentiel dans le remodelage osseux.<sup>87-94</sup> Une autre hypothèse serait que l'héparine diminue la densité osseuse en diminuant le nombre d'ostéoblastes et en augmentant le nombre d'ostéoclastes.<sup>95</sup> L'effet de l'HBPM sur la densité osseuse ainsi que l'effet clinique sur le risque de fracture n'est pas clair. Aucune étude n'a auparavant évalué l'association de l'HBPM comparé à l'HNF et le risque de fracture ostéoporotique chez les patients en hémodialyse chronique.

## **2.6 Héparine et infection**

Toute manipulation entourant la procédure d'hémodialyse représente un potentiel de contamination. L'héparine doit être administrée à chaque séance de dialyse afin d'assurer une anticoagulation adéquate. L'HNF est souvent administré en deux étapes, un bolus juste avant le début de la dialyse et une infusion qui sera maintenue durant la dialyse et arrêtée environ une heure avant la fin de la séance. Les doses nécessaires sont prélevées à partir d'une fiole pure d'HNF et la dose peut varier d'un patient à l'autre. Cette fiole peut servir à plusieurs reprises jusqu'à épuisement. Quant à l'HBPM, il vient sous forme d'une seringue pré-remplie à usage unique contenant le dosage nécessaire. L'administration se fait au début de la séance d'hémodialyse. L'administration de l'HNF étant plus complexe, le risque de contamination à un moment ou un autre de ce processus serait théoriquement plus élevé que le risque de contamination avec l'HBPM. Ce genre de contamination pourrait mener à une infection reliée

à la dialyse ou à une septicémie. Les infections sont la seconde cause de mortalité chez les patients en hémodialyse chronique.<sup>96</sup>

## **2.7 Problématique**

Offrir une anticoagulation adéquate et sécuritaire est primordial pour les patients en hémodialyse intermittente chronique. L'HNF a été le traitement de choix durant des années et est progressivement remplacé par les HBPM dans les unités de dialyse. Bien que tous s'accordent sur l'efficacité des HBPM en hémodialyse, la situation est loin d'être aussi claire. Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité des HBPM comparativement à l'HNF en hémodialyse chronique pour l'anticoagulation du circuit extracorporel.

## **2.8 Objectifs**

La première phase de notre étude consiste à effectuer une revue systématique et méta-analyse afin d'évaluer la sécurité des HBPM en hémodialyse chronique comparativement à l'HNF.

La réalisation d'une étude de cohorte rétrospective afin de répondre à notre question de recherche constitue la seconde phase de ce projet.

L'objectif primaire est d'évaluer l'association entre HBPM comparé à l'HNF et le risque de saignements majeur et mineur chez les patients en hémodialyse chronique. Notre hypothèse est qu'il n'y a pas de différence de risque entre HBPM et HNF.

Les objectifs secondaires sont :

- L'évaluation de l'association du risque de fractures ostéoporotiques et les HBPM comparativement à l'HNF en hémodialyse chronique. Notre hypothèse est qu'il n'y a pas de différence de risque entre HBPM et HNF.

- L'évaluation de l'association du risque d'infection liée à la dialyse et septicémie en hémodialyse chronique et les HBPM comparé à l'HNF. Notre hypothèse est que les HBPM sont associées à une diminution du risque d'infection comparé à l'HNF.

## **Chapitre 3.Revue de littérature**

### **3.1 Efficacité des HBPM en hémodialyse**

Le rôle des HBPM dans le contexte de l'hémodialyse intermittente chronique est la prévention de la thrombose du circuit extracorporel. De nombreux essais cliniques ont eu pour but d'évaluer leur efficacité en comptabilisant le nombre d'évènements thrombotiques durant l'étude. La revue systématique publiée par Lim et al.<sup>97</sup> en 2004 cumule 11 études ayant rapporté les évènements thrombotiques en hémodialyse dont cinq qui ont pu être combinées dans une méta-analyse et estimer le risque relatif (RR) associé. À elles seules ces cinq études combinent un total de 6567 patients ayant reçu de l'HBPM et 6754 patients avec HNF. Les évènements thrombotiques étaient déterminés par inspection visuelle durant la séance de dialyse pour toutes les études incluses. Les résultats de la méta-analyse montrent qu'il n'y a pas de différence de risque de thrombose du circuit extracorporel entre HBPM et HNF (RR=1.15; 95% IC : 0.70-1.91).

Kessler et al.<sup>98</sup> a regroupé un ensemble d'études observationnelles et d'études cliniques publiées entre 2002 et 2014 ayant évalué l'efficacité des HBPM comme anticoagulants du circuit extracorporel en hémodialyse intermittente chronique. Toutes ces études ont utilisé l'inspection visuelle pour mesurer les évènements thrombotiques. La conclusion présentée par les auteurs est que les HBPM ont démontré une efficacité comparable à l'HNF en hémodialyse chronique mais également entre HBPM.

Les diverses études publiées depuis la mise en marché des HBPM et leur utilisation en hémodialyse ont dans la majorité montré une efficacité comparable avec l'HNF. Bien que

différentes formes d'HBPM existent et que le dosage d'une étude à l'autre varie, la conclusion générale reste la même. L'efficacité des HBPM en hémodialyse chronique est un sujet qui fait consensus à travers les communautés scientifiques et cliniques ainsi que les agences de santé. Cependant, le même constat ne peut être fait concernant la sécurité des HBPM dans le même contexte clinique. Malgré un certain nombre d'études ayant tenté de répondre à la question de la sécurité des HBPM en hémodialyse chronique, ce sujet fait encore à ce jour controverse.

## 3.2 Sécurité des HBPM – revue systématique et méta-analyse (Article 1)

### RESEARCH ARTICLE

### Open Access



# Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis

Hind Harrak Lazrak<sup>1</sup>, Émilie René<sup>1</sup>, Naoual Elftouh<sup>1</sup>, Martine Leblanc<sup>2,3</sup> and Jean-Philippe Lafrance<sup>1,2,3\*</sup> 

#### Abstract

**Background:** Low molecular weight heparins (LMWH) have been extensively studied and became the treatment of choice for several indications including pulmonary embolism. While their efficacy in hemodialysis is considered similar to unfractionated heparin (UFH), their safety remains controversial mainly due to a risk of bioaccumulation in patients with renal impairment. The aim of this systematic review was to evaluate the safety of LMWH when compared to UFH for extracorporeal circuit (ECC) anticoagulation.

**Methods:** We used Pubmed, Embase, Cochrane central register of controlled trials, Trip database and NICE to retrieve relevant studies with no language restriction. We looked for controlled experimental trials comparing LMWH to UFH for ECC anticoagulation among end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. Studies were kept if they reported at least one of the following outcomes: bleeding, lipid profile, cardiovascular events, osteoporosis or heparin-induced thrombocytopenia. Two independent reviewers conducted studies selection, quality assessment and data extraction with discrepancies solved by a third reviewer. Relative risk and 95% CI was calculated for dichotomous outcomes and mean weighted difference (MWD) with 95% CI was used to pool continuous variables.

**Results:** Seventeen studies were selected as part of the systematic. The relative risk for total bleeding was 0.76 (95% CI 0.26–2.22). The WMD calculated for total cholesterol was  $-28.70$  mg/dl (95% CI  $-51.43$  to  $-5.98$ ), a WMD for triglycerides of  $-55.57$  mg/dl (95% CI  $-94.49$  to  $-16.66$ ) was estimated, and finally LDL-cholesterol had a WMD of  $-14.88$  mg/dl (95% CI  $-36.27$  to  $6.51$ ).

**Conclusions:** LMWH showed to be at least as safe as UFH for ECC anticoagulation in chronic hemodialysis. The limited number of studies reporting on osteoporosis and HIT does not allow any conclusion for these outcomes. Larger studies are needed to evaluate properly the safety of LMWH in chronic hemodialysis.

**Keywords:** Bleeding, Chronic renal dialysis, Low molecular weight heparin, Meta-analysis, Systematic review, Unfractionated heparin

\* Correspondence: jean-philippe.lafrance@umontreal.ca

<sup>1</sup>Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, Canada

<sup>2</sup>Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Low molecular weight heparins (LMWH) are among the preferred anticoagulant for preventing and treating venous thrombosis [1]. A meta-analysis of randomized controlled trials showed similar efficacy between LMWH and unfractionated heparin (UFH) for acute deep venous thrombosis prevention, and no bleeding risk difference [2] with a reduced mortality rate in favor of LMWH. [2] LMWH are replacing UFH as the first line treatment for pulmonary embolism and unstable angina, a choice mainly due to their predictable effect and convenient use [3].

Despite the fact that the European Best Practice Guidelines for hemodialysis recommended the use of LMWH for the extracorporeal circuit (ECC) anticoagulation, UFH remains the most frequent choice for hemodialysis treatment in North America [4]. While cost may be the main argument for not using LMWH in hemodialysis, their safety remains a major concern. UFH is metabolized by both hepatic and renal pathways but LMWH are mainly cleared through the kidneys leading to a potential bioaccumulation and an increased risk of hemorrhage [5]. A meta-analysis conducted by Lim et al. evaluated the safety and efficacy of LMWH in hemodialysis, finding no difference between LMWH and UFH for both bleeding and thrombosis of the ECC. While the sample was large enough to evaluate efficacy (thrombosis), limited data was available to evaluate the risk of bleeding, leading to large confidence intervals (CI), and therefore limited conclusions [6].

UFH is known to modify the lipid profile, to induce osteoporosis, and to carry a risk of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). However, the impact of LMWH on these outcomes in hemodialysis remains unclear [7].

The aim of this systematic review was to evaluate the safety of LMWH compared to UFH as an anticoagulant of the ECC among patients undergoing chronic hemodialysis. The primary outcomes were the risk of minor and major bleedings, cardiovascular events and osteoporotic fractures. Secondary outcomes were changes in lipid profile, osteoporosis and HIT.

## Methods

Two independent reviewers (HHL and ER) conducted the study selection, validity assessment and data extraction with disagreement solved by a third reviewer (JPL).

### Performed searches

Databases were screened to retrieve prospective experimental studies comparing LMWH to UFH for anticoagulation of the ECC during hemodialysis for patients with end-stage renal disease (ESRD). The search strategy was developed with a professional librarian. We searched Pubmed (from start up to January 2016), Embase (1974 to 2016 week 1), Cochrane central register of controlled

trials (from start to January 2016), Trip database, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and [clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/) with no language restriction. Performed searches were conducted by one reviewer (HHL). Reference lists of selected studies were screened manually and authors were contacted when additional data was needed (HHL and ER) Additional file 1.

### Study selection

Studies were selected if they fulfilled the following criteria: a) Patients were adults with ESRD undergoing chronic hemodialysis (incident or prevalent); b) LMWH was compared to UFH for anticoagulation of the ECC during hemodialysis; c) at least one of the outcomes of interest was reported (minor or major bleeding, lipid profile changes for total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, cardiovascular events, osteoporosis, osteoporotic fractures, HIT); d) the design was a prospective randomized or non-randomized cross-over or a parallel randomized study. A study was excluded if: a) it was a non-randomized parallel-design; b) it was using historical data; or c) the results were published more than once in which case only the most complete study was kept.

### Quality assessment

Quality of each study was assessed using the Cochrane risk of bias tool [8] for randomized trials or the risk of bias in non-randomized studies (Robins-I) [9]. The Cochrane risk of bias tool evaluates the methodology of the study and the potential biases in the research question context. [8] There is no final score but results are reported as low, unclear or high risk of bias for different potential biases. The Robins-I uses a similar approach but is adapted to non-randomized trials.

### Data extraction

A common form was used to ascertain extraction of the complete study characteristics and outcomes of interest as follows: a) bleeding events classified as major and minor when specified by the authors; b) cardiovascular events; c) LDL, total-cholesterol and triglycerides levels at start and end of study for both treatment and control; d) osteoporotic fractures; e) osteoporosis diagnostic; f) bone density changes; g) OPG/RANKL biomarkers affecting bone density; and h) HIT.

### Statistical analysis

The weighted kappa statistics was used to assess between reviewers agreement for study selection and quality assessment [10]. We calculated relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous clinical data. A pooled weighted mean difference (WMD) and its 95% CI were used to compare continuous



outcomes. The pooled overall effect for both RR and WMD was estimated using the method described by DerSimonian and Laird [11] with a random effect model for heterogeneous data. Heterogeneity was evaluated using the  $I^2$  statistic using a 60% significance threshold. Publication bias was assessed visually using a funnel plot and using the Egger test [12]. All analyses were performed with Stata IC 11.0.

**Sensitivity analyses**

The pooled WMD and 95% CI were calculated based on the pre- and post-treatment measures using their standard deviations to derive the WMD’s standard deviation [8]. In the main analysis, the correlation factor was fixed at 0.5 based on the assumption that repeated measures would be moderately correlated. We tested the robustness of this assumption with correlation factors of 0.3 and 0.8 as sensitivity analyses.

**Results**

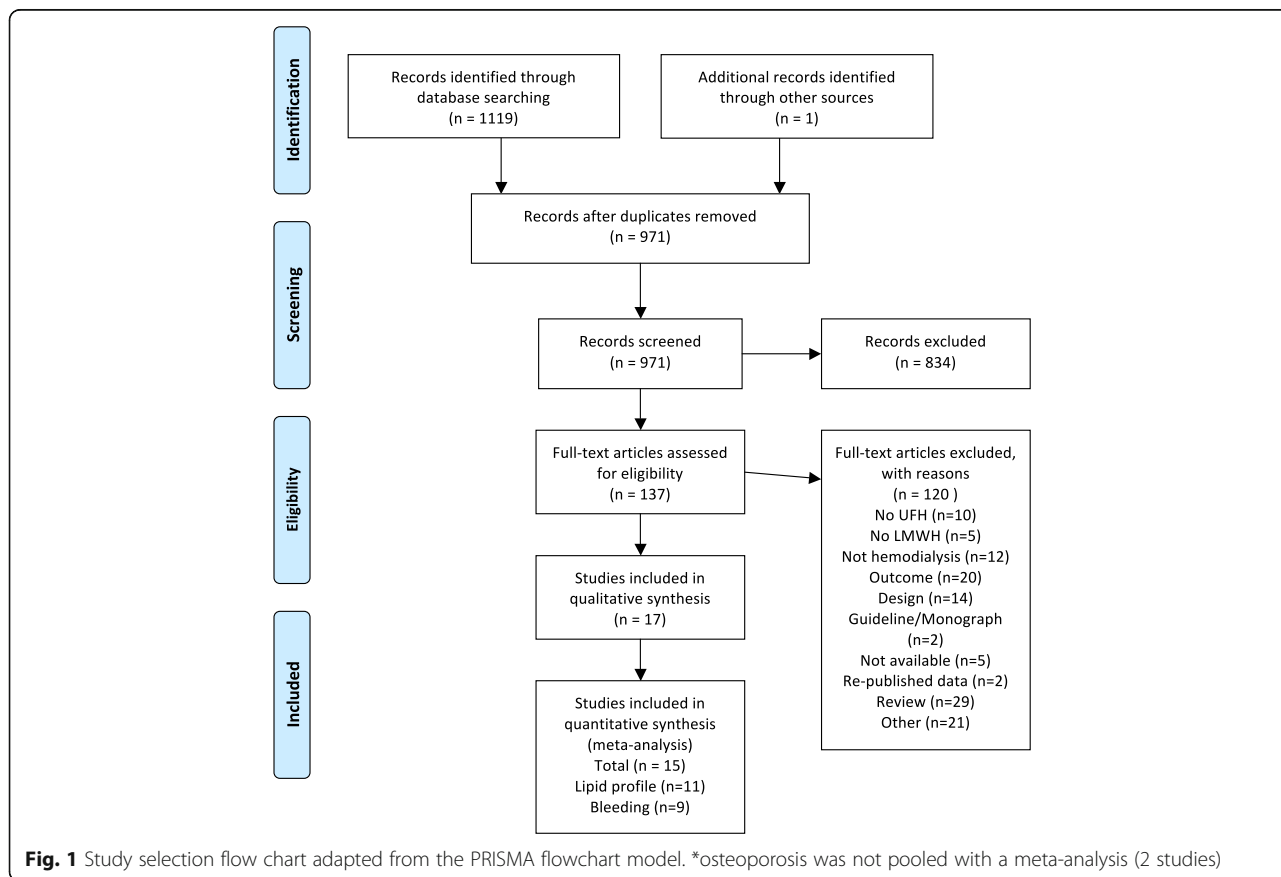
**Identification and study selection**

From a total of 971, we identified 17 studies [13–28] that met our pre-defined selection criteria (Fig. 1). The inter-rater agreement was excellent with a weighted kappa of 0.94 for study selection. In the meta-analysis, we included

nine studies [13–15, 22–24, 26–28] that recorded bleeding episodes and 11 studies [13, 17–21, 23, 24, 26–28] evaluating lipid changes. Of note, when a study evaluated the same outcome within two different groups of patients and different settings we considered each part of the article as an independent study for both the systematic review and the meta-analysis [17, 28]. All the non-English articles were translated but did not meet criteria. Five studies were with a randomized cross-over design [16, 22, 24, 27, 29], nine were non-randomized cross-over [13–15, 17, 19–21, 25, 28] and three parallel design with randomization [18, 23, 26]. Two studies were excluded from the review since they reported the same results as studies included in the present review. Sabri et al. [30] was excluded for presenting the same data and results as Al-Saran et al. [13]. The same situation occurred between Schneider et al [31] and Schmitt et al [25].

**Characteristics of studies and patients**

Characteristics of studies are listed in Table 1. The number of patients ranged from five to 110, and follow-up ranged between one and 60 months. Various types of LMWH were used for the experimental arm, including nadroparin, enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, certoparin and fraxiparin. Both men and women were included with



**Table 1** Characteristics of studies included in the systematic review

Study	Year	Country	Follow-up	Patients enrolled (n) LMWH/UFH (n/n)	Drop-outs (n) LMWH/UFH (n/n)	LMWH type	LMWH mean dose	UFH mean dose	HD/HDF
<b>Cross-over randomized design</b>									
Cianciolo et al. [16]	2011	Italy	2 months	40	0	Nadroparin	64 IU/kg	bolus 50 IU/kg and 30 IU/kg/h	HD
Klejna et al. [29]	2014	Poland	6 months	21	0	Enoxaparin	5280 IU ± 1120 IU	4881 IU ± 1916.3 IU	HD
Lord et al. [22]	2002	Canada	2 months	32	2	Tinzaparin	4318.2 IU ± 702.8 IU	8207.9 IU ± 2530.9 IU	HD
Saltissi et al. [24]	1999	Australia	6 months	36	5	Enoxaparin	100 IU/kg	bolus 50 IU/kg and 1000 IU/h	HD
Stefoni et al. [27]	2002	Italy	36 months	54	7	Nadroparin	64 IU/kg	bolus 1500 IU and 1500 IU and 1500 IU ± 500 IU perfusion	HDF
<b>Cross-over non-randomized design</b>									
Al-Saran et al. [13]	2010	Saudi Arabia	12 months	23	0	Tinzaparin	2000–3000 IU	5000 IU	HD
Bambauer et al. [14]	1990	Germany	12 months	27	6	Dalteparin	4216 IU ± 2237 IU	4958 IU ± 2561 IU	HD
Bramham et al. [15]	2008	United Kingdom	4 months	110	2	Tinzaparin	2500–5000 IU	1000 IU ± 500–2000 IU	HDF
Deuber et al. (part 1) [17]	1991	Germany	60 months	5	0	Non specified	Non specified	29–143 IU/kg	HD
Deuber et al. (part 2) [17]	1991	Germany	24 months	5	0	Non specified	Non specified	29–143 IU/kg	HD
Kronenberg et al. [19]	1995	Austria	12 months	24	0	Certoparin	44.7 IU/kg ± 21.5 IU/kg	25.1 IU/kg ± 7.8 IU/kg	HD
Lai et al. [20]	2001	China	24 months	40	6	Nadroparin	4100–6150 IU	5000–7000 IU	HD
Leu et al. [21]	1998	Taiwan	4 months	20	0	Dalteparin	2413 IU ± 954 IU	2413 IU ± 954 IU	HD
Schmitt et al. [25]	1993	Germany	12 months	22	0	Dalteparin	bolus 1500 IU and 675 IU/h ± 284 IU/h	bolus 1500 IU and 1031 IU/h ± 342 IU/h	HD
Yang et al. (part 1) [28]	1998	Taiwan	1 month	10	0	Fraxiparin	10,000 ICU	bolus 1800 IU ± 675 IU and 895 IU/h ± 340 IU/h	HD
Yang et al. (part 2) [28]	1998	Taiwan	12 months	10	2	Fraxiparin	192.9 ICU/kg ± 3.8 ICU/kg	bolus 1800 IU ± 675 IU and 895 IU/h ± 340 IU/h	HD
<b>Randomized parallel design</b>									
Elisaf et al. [18]	1997	Greece	12 months	76 38/38	0	Tinzaparin	3000 IU	5000–7000 IU	HD
Nurmohamed et al. [23]	1991	The Netherlands	6 months	70 35/35	13 8/5	Nadroparin	150–200 IU/kg	bolus 2500 IU and 600–2200 IU/h	HD
Schrader et al. [26]	1988	Germany	12 months	70 35/35	8 5/3	Dalteparin	bolus 36.8 IU/kg ± 17.3 IU/kg and 12.2 IU/kg/h ± 5.0 IU/kg/h	bolus 58.3 IU/kg ± 26.3 IU/kg and 16.6 IU/kg/h ± 6.7 IU/kg/h	HDF

HD Hemodialysis, HDF Hemodiafiltration

age ranging from 15 to 85 years. Exclusion criteria differed between studies but bleeding disorder was a recurrent criterion. Patient characteristics are detailed in Table 2. The most common dialysis schedule was a session of four hours thrice weekly. Hemodiafiltration procedure was also used in three studies [15, 26, 27].

### Quality assessment

Based on the analysis with the Cochrane risk of bias tool for randomized studies (Fig. 2), we observed a high rate of potential performance bias mainly caused by a lack of blinding and only few measures to ensure similar care to the patients independently from heparin type. Blinding, or lack of it, could also affect outcome detection (detection bias). We judged that there was a high risk of bias when the outcome of interest was subjective. Bleeding events were categorized as being minor or major in eight out of nine studies, but most of the time no clear definition was provided except for one study. [27] The lack of definition made the evaluation of bleeding events subjective. In randomized trials, concealment was not specified, leading to an imprecise risk of selection bias for these studies. Overall, attrition and reporting biases were adequately handled through the trials (Fig. 2). Similarly, non-randomized cross-over studies had a moderate to high risk of outcome measurement when bleeding events evaluation was based on subjective assessment due to lack of clear outcome definition. The Robins-I tool points also to a missing data problematic due to drop-outs. (Fig. 3) The weighted kappa was 0.72 for Cochrane risk of bias tool and 0.69 for Robins-I, indicating a substantial agreement between raters.

### Synthesis of individual studies results

Not all studies had a predefined definition of the outcome of interest. Bleeding outcome was specified in the method section in only half of the studies [15, 22, 24, 27, 28]. All except one [14] reported bleeding events as minor or major. Only Stefoni et al. provided a clear definition of major (melena, hematemesis and arterial epistaxis) and minor bleeding (venous epistaxis, subconjunctival hemorrhage or prolonged bleeding from the cannulation site after removal of the dialysis needle) [27]. For Bramham et al., a bleeding event was defined as a prolonged compression time or any other bleeding episode reported during or between dialysis sessions by the patients, including epistaxis or conjunctival bleeding [15]. Among all bleeding events, only two were categorized by the authors as major, and both occurred in the LMWH group. When combining both major and minor bleedings, 24 (6.6%) events were recorded for LMWH compared to 31 (8.5%) for UFH. Bleeding outcomes are presented in Table 3.

Cardiovascular events were reported in two studies; while Bambauer et al. [14] recorded two events with LMWH and three for UFH, Schrader et al. [26] observed two events with LMWH and one event with UFH. The majority of the studies showed a decrease in lipid levels using LMWH except for three which reported either an increase or no changes for cholesterol, [19, 26] LDL-cholesterol [19, 24] and triglycerides [24, 26]. The beneficial effect on lipids was less pronounced when using UFH where cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides increased or remained stable in five, [17, 21, 24–26] three [21, 24, 25] and six [17, 21, 25–28] studies, respectively (Tables 4-S1-S2).

No study evaluated the incidence of osteoporotic fractures. Osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) levels were measured in two studies. The OPG/RANKL system is involved in bone metabolism. No significant difference between LMWH and UFH (Additional file 2: Table S3) was found [16, 29]. Lai et al. [20] measured the bone densitometry with dual energy X-ray and observed an increase of bone mass density (BMD) in ward's triangle by 0.75% after switching to LMWH. This increase did not reach statistical significance ( $p = 0.11$ ). The mean BMD in the same region decreased by 2.38% after patients were back on UFH [20]. They did not observe a similar trend for the other sites investigated.

Bramham et al. [15] reported that they did not observe any case of thrombocytopenia among their patients during the study follow-up for both LMWH and UFH.

### Meta-analysis results

Schrader et al. [26] and Yang et al. [28] were excluded from the analysis since they did not have any bleeding event in both LMWH and UFH groups. The overall RR for total bleeding (minor and major) with LMWH compared to UFH was 0.76 (95% CI: 0.26, 2.22) using a random effect model. The  $I^2$  statistic for heterogeneity was statistically significant ( $p = 0.018$ ) (Fig. 4a). Compared to UFH, LMWH showed lower cholesterol level, with a pooled WMD of  $-28.70$  mg/dl (95% CI:  $-51.43$ ,  $-5.98$ ) (Fig. 4c). A pooled WMD of  $-55.57$  mg/dl (95% CI:  $-94.49$ ,  $-16.66$ ) was calculated for triglycerides showing lower levels in the LMWH group compared to UFH (Fig. 4d). A similar trend was observed with LDL-cholesterol but the results were not statistically significant (pooled WMD:  $-14.88$  mg/dl (95% CI:  $-36.27$ ,  $6.51$ )) (Fig. 4b). Results were pooled using random effect model as the heterogeneity test was statistically significant. Because of the small number of studies, visual interpretation of the funnel plots to assess possible publication bias was inconclusive (Additional file 2). The Egger test results indicated a potential publication bias (data not presented).

**Table 2** Participants characteristics

Study	Mean age + SD (years)	Age range (years)	Male/Female (n/n)	Dialysis duration and frequency	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Cross-over with randomization						
Cianciolo et al.	63.3 ± 7.2	42–72	21/19	4 h 3x/wk	chronic HD, age 18+, stable, AVF	gastrointestinal bleeding, acute cardiovascular event 3 months before, malignancy, coagulation disorders, DVT, immunosuppressive therapy, acute vasculitis, liver disease, active infection, diabetes, enrolled in other clinical trial
Klejna et al.	68.2	44–82	11/10	4–5 h 3x/wk	Chronic HD	HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, VTE, gastrointestinal bleeding, coagulation disorders
Lord et al.	66.6 ± 14.8	NS	17/15	4 h 3x/wk	Chronic HD	Patients with catheters, with bleeding diathesis in last 3 months, with thrombocytopenia, hepatic failure, oral anticoagulation (but not antiplatelets)
Saltissi et al.	NS	22–85	17/19	3–5 h 3x/wk	Chronic HD	bleeding disorders, anticoagulation therapy (warfarin, aspirin)
Stefoni et al.	63.7 ± 7	NS	39/15	4 h 3x/wk	Chronic HD for at least 12 months	active gastrointestinal bleeding, myeloproliferative disorders, malignant diseases, hereditary deficiency of coagulation factors, LAC phenomenon, antiphospholipid syndrome
Cross-over without randomization						
Al-Saran et al.	46.83 ± 14.63	NS	17/6	3–4 h 3x/wk	at least 6 months on HD prior to study	bleeding disorders, anemia with hemoglobin levels less than 10 g/dL, recent trauma, surgery, infectious disease or hemorrhagic disorder (< 1 month) in addition to those receiving oral or other forms of anticoagulant therapy (e.g. warfarin, aspirin), or drugs that could affect heparin activity (e.g. tetracyclines, digitalis, and antihistamines)
Bambauer et al.	60	NS	12/15	NS	Chronic HD	NS
Bramham et al.	61 ± 15	NS	65/45	3–4 h 3x/wk	Chronic HD on monitoring shift	Renal transplant, transferred to satellite unit, switched to PD, on warfarin
Deuber et al. (part 1)	53 ± 7	47–65	NS	4 h 3x/wk	chronic HD for at least 18 months	NS
Deuber et al. (part 2)	50 ± 18	20–67	NS	4 h 3x/wk	chronic HD for at least 18 months	NS
Kronenberg et al.	44.7 ± 16.8	NS	13/11	3.5–5 h 3x/wk	in pre-dialysis	diabetes, bleeding disorders, oral anticoagulants, lipid lowering drugs
Lai et al.	42.2 ± 5.2	24–60	25/15	10–16 h/wk	Chronic HD	diabetes, primary hyperlipidemia
Leu et al.	57.8 ± 9.8	NS	7/13	4 h 3x/wk	Chronic HD at least 6 months	pts with lipid lowering drugs except non-diabetic pts. under lovastatin for >6 months, known hemorrhagic diathesis, low platelet count, liver insufficiency, hypersensitivity to heparin
Schmitt et al.	58.6	37–72	13/9	4–5.8 h	chronic HD, cholesterol >200 mg/dL	diabetes, concomitant drug treatment (lipid lowering drugs, COX inhibitors)
Yang et al. (part 1)	44 ± 15	NS	7/3	3x/wk	chronic HD, non diabetic	NS
Yang et al. (part 2)	57 ± 6.4	NS	7/3	3x/wk	chronic HD with diabetes type II	NS

**Table 2** Participants characteristics (Continued)

Parallel with randomization						
Elisaf et al.	NS	15–61	NS	4 h 3x/wk	chronic HD	diabetes, hyperlipidemia (primary or secondary)
Nurmohamed et al.	NS	NS	NS	4–6 h 2-3x/wk	chronic HD	NS
Schrader et al.	54.0 ± 15.2 (LMWH) 51.6 ± 17.9 (UFH)	NS	21/14 (LMWH) 19/16 (UFH)	NS	pre-HD requiring HD, not on heparin in prior 3 months	bleeding disorders, needed antiplatelets or anticoagulants

NS not specified, HD hemodialysis, PD peritoneal dialysis, hrs hours, wk. week, DVT deep venous thrombosis, VTE venous thromboembolism, AVF arteriovenous fistula

**Sensitivity analyses**

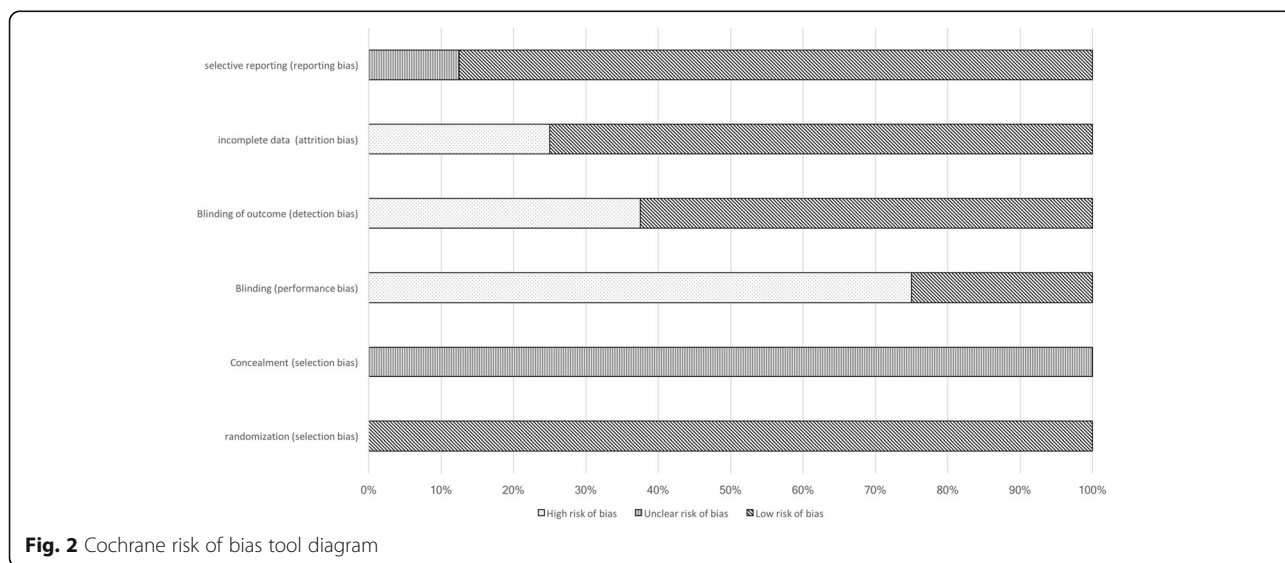
Using different correlation factors to calculate the standard deviation of the mean changes for cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides rendered similar results. With a correlation factor of 0.3 the pooled WMD for cholesterol, triglycerides and LDL were, -27.38 mg/dl (95% CI: -50.78, -3.98), -53.76 mg/dl (95% CI: -94.98, -12.53) and -14.49 mg/dl (95% CI: -35.73, 6.75) respectively. A correlation factor of 0.8 resulted in pooled WMD for cholesterol, triglycerides and LDL of -32.25 mg/dl (95% CI: -55.08, -9.42), -60.78 mg/dl (95% CI: -97.74, -23.83) and -15.49 mg/dl (95% CI: -37.56, 6.57) respectively.

**Discussion**

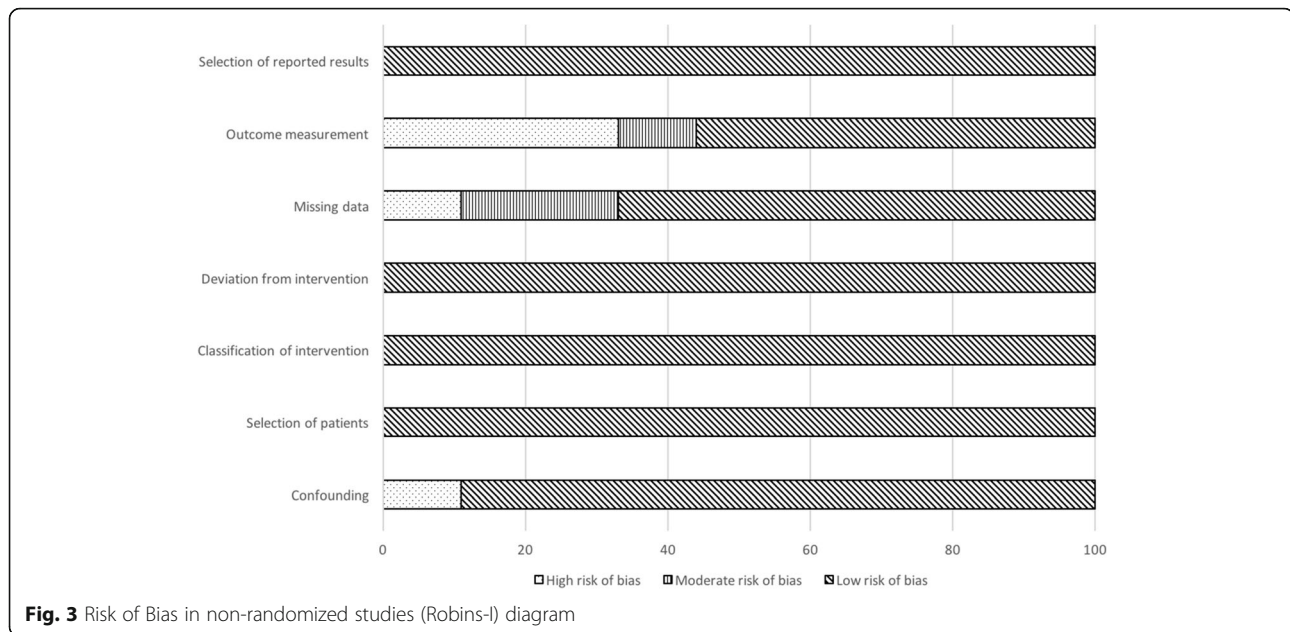
This systematic review reports on safety of LMWH compared to UFH when used for anticoagulation of the extracorporeal circuit during hemodialysis. There was no statistical difference for risk of bleeding in the LMWH compared to the UFH group. We also showed lower levels of total cholesterol and triglycerides when exposed to LMWH compared to UFH. LDL-cholesterol levels tended to be lower using LMWH but the difference did not reach statistical significance. Because of the

small numbers of studies, we were not able to estimate the differential risk of cardiovascular events, osteoporotic fractures and HIT.

A decade after the publication of the first meta-analysis published by Lim et al. [6], we conducted a new systematic review to re-evaluate LMWH bleeding risk in hemodialysis compared to UFH by including all new relevant studies. Lim et al. found similar overall bleeding risk (RR = 0.96, 95% CI: 0.27, 3.43), a result that is consistent with our study. Our updated meta-analysis adds to this earlier study by narrowing the CI and reducing the upper limit from three to two, supporting that, at least, LMWH does not carry a higher risk of bleeding. Our results are also consistent with observed bleeding risk among patients without renal failure using LMWH for their primary indication [32, 33]. Renal-dependent clearance of LMWH remains a concern. A prospective observational cohort study evaluated the bioaccumulation of dalteparin when administered at the therapeutic dose twice a day. Patients with a glomerular filtration rate (GFR) inferior to 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> showed a significant bioaccumulation of dalteparin at the end of the study [34]. On the other hand, two studies were conducted among critically ill patients with severe renal



**Fig. 2** Cochrane risk of bias tool diagram



insufficiency, and did not observe bioaccumulation of dalteparin using a prophylactic dose of 5000 IU once a day [35, 36]. The later schedule is closer to the hemodialysis context.

No prior systematic review compared LMWH and UFH for cardiovascular events and lipid profile in hemodialysis. UFH is known to activate lipoprotein lipase and hepatic lipase and therefore to affect lipid profile [7]. Unfortunately, data on cardiovascular events were limited. Although it was demonstrated in the SHARP study [37] and a meta-analysis [38] that, for patients with chronic kidney disease, lowering LDL-cholesterol by 38.61 mg/dl (1 mmol/L) induced a

reduction of 17% of major atherosclerotic events, in dialysis-dependent patients there is only a weak association between LDL-cholesterol level and the risk of cardiovascular event [39]. Indeed, low LDL-cholesterol level could be associated with a high risk of cardiovascular event in dialysis patients when there is coexistence of malnutrition and inflammation [40, 41]. While our results were in favor of LMWH, it remains uncertain whether the decrease would translate into lower cardiovascular events among ESRD patients.

Our meta-analysis is the first to compare LMWH and UFH for bone metabolism in hemodialysis. The exact mechanism involved in osteoporosis induced by UFH

**Table 3** Bleeding events and relative risk with 95% CI for LMWH compared to UFH

Study, year	Total bleeding events LMWH (n/N)	Total bleeding events UFH (n/N)	RR (95% CI)	Comments
Al-Saran et al.	3/23	0/23	7.00 (0.38–128.33)	3 minor bleedings with LMWH, controlled with dose adjustment
Bambauer et al.	3/27	6/27	0.50 (0.14–1.80)	No indication if minor or major bleeding events
Bramham et al.	0/110	4/110	0.11 (0.01–2.04)	4 minor bleeding episodes with UFH
Lord et al.	3/32	8/32	0.38 (0.11–1.29)	LMWH: 1 major and 2 minor bleedings; UFH: 8 minor bleedings
Nurmohamed et al.	3/35	0/35	7.00 (0.37–130.69)	3 minor bleeding events with LMWH
Saltissi et al. <sup>a</sup>	12/36	6/36	2.00 (0.84–4.75)	LMWH: 1 major and 11 minor bleedings; UFH: 6 minor bleedings
Stefoni et al.	0/54	7/54	0.07 (0.00–1.14)	7 minor bleeding events with UFH
Schrader et al. <sup>b</sup>	0/35	0/35	excluded	n/a
Yang et al. (part 1) <sup>b</sup>	0/10	0/10	excluded	n/a
Summary	24/362	31/362	0.76 (0.26–2.22)	

<sup>a</sup>Details of bleeding events extracted from Lim et al.

<sup>b</sup>Studies excluded due to “zero cells” in both LMWH and UFH groups

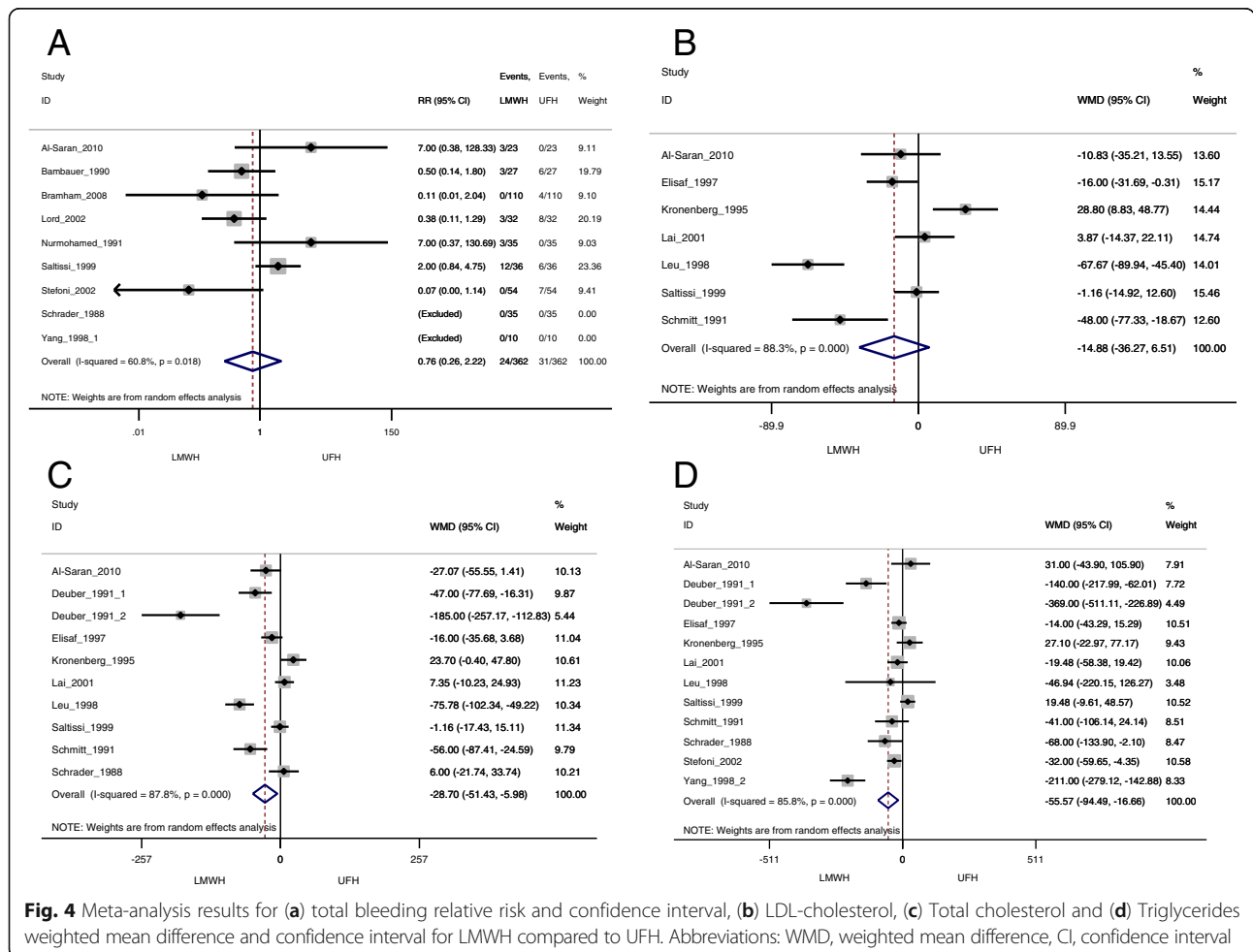
**Table 4** LDL-cholesterol weighted mean difference

Study	LMWH	UFH	WMD (95% CI) (mg/dl)
	mean change, SD (mg/dl)	mean change, SD (mg/dl)	
Al-Saran et al. <sup>a</sup>	-30.94 ± 39.52	-20.11 ± 44.69	-10.83 (-35.21, 13.55)
Elisaf et al.	-18 ± 36.86	-2 ± 32.78	-16.00 (-31.69, -0.31)
Kronenberg et al.	12.3 ± 36.68	-16.5 ± 33.84	28.80 (8.83, 48.77)
Lai et al. <sup>a</sup>	-2.70 ± 36.93	-6.57 ± 45.82	3.87 (-14.37, 22.11)
Leu et al. <sup>a</sup>	-35.96 ± 35.03	31.71 ± 36.80	-67.67 (-89.94, -45.40)
Saltissi et al. <sup>a</sup>	0.39 ± 29.01	1.55 ± 30.55	-1.16 (-14.92, 12.60)
Schmitt et al.	-27 ± 51.10	21 ± 48.12	-48.00 (-77.33, -18.67)
Summary			-14.88 (-36.27, 6.51)

<sup>a</sup>Results were expressed in mmol/L, we converted them in mg/dl to be able to pool them

remains unclear. One hypothesis suggests a suppression of osteoblast formation and activation of osteoclasts promoting bone loss [5]. Unfortunately, no study compared osteoporotic fractures. Different studies presented the OPG/RANKL system as an actor of bone remodeling [42, 43]. No difference was detected in the studies retrieved [16, 29]. While it is reported that LMWH

cause less bone loss among pregnant women, these results were not replicated among hemodialysis patients [7]. Uncertainty was raised in the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical guidelines in 2009 about the reliability of BMD measured with dual energy X-ray [44]. However a systematic review and meta-analysis conducted by Bucur et al. [45] showed



**Fig. 4** Meta-analysis results for (a) total bleeding relative risk and confidence interval, (b) LDL-cholesterol, (c) Total cholesterol and (d) Triglycerides weighted mean difference and confidence interval for LMWH compared to UFH. Abbreviations: WMD, weighted mean difference, CI, confidence interval

that BMD is lower in chronic kidney disease (CKD) patients with fracture compared to CKD patients without fracture, suggesting that BMD could still be clinically relevant to evaluate fracture risk in CKD.

Thrombocytopenia is a rare but severe adverse reaction to heparin. Although Bramham et al. [15] did not observe any HIT; we cannot reach any conclusion regarding this outcome. The incidence of thrombocytopenia was reported between 1 and 3% with UFH, while it was less than 1% with LMWH [46]. UFH binds to the platelet factor 4 (PF4). Antibodies then recognize this complex, which leads to an autoimmune reaction and thrombocytopenia [47]. Because a long chain of saccharides is needed to bind to PF4, and that LMWH are composed of short chains, it is believed that LMWH is less likely to form such complexes [48].

Our review has some limitations. Except for bleeding and cardiovascular events, we could not obtain data on every one of our primary outcomes. Our analyses were based on the secondary outcomes, and they might not be effective surrogates to infer on the main outcomes. The bleeding risk with LMWH may have been misestimated as some of the studies included an exploratory phase to determine the right LMWH dosage, which is partly based on occurrence of bleeding events, while UFH treatment arm did not go through such phase since patients were already stable under that regimen.

The potential publication bias detected must be taken into consideration when interpreting the results. Although the use of objective searching methods we could not eliminate this bias. Because of the lack of clear and consistent definition of major and minor bleeding in the retrieved studies, we opted to evaluate the risk of total bleeding. However, it would have been interesting to measure the risk of hemorrhage according to its severity, where major bleeding has a greater impact on the patient but also on the type of care needed [49]. A standardized definition of major and minor bleeding needs to be used in future investigations; such definition is already provided by the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis [49].

The random effect model cannot compensate for the entire heterogeneity found between studies. High heterogeneity could be caused by multiple factors. The inclusion of different study designs in our review. We believe that the crossover and parallel-design should not be different for the measured outcomes in this context. Because of the small number of trials, it was not possible to analyze LMWH separately. LMWH have different pharmacokinetics and kidney failure does not alter similarly their elimination. For instance, enoxaparin might seem safe when there is clear evidence of its

bioaccumulation [50, 51]. Finally, the trials used different doses and had variable follow-up time. The dosage, the use of low or high flux dialysis, types of membranes, hemodiafiltration and hemodialysis procedures, all these factors would contribute to the measured heterogeneity.

## Conclusion

In conclusion, the available data does not allow to determine which heparin form is safer when used for anticoagulation of the extracorporeal circuit during hemodialysis. The risk of hemorrhage was not statistically significant when LMWH was compared to UFH, and lipid levels remained comparable or lower with LMWH. As for osteoporosis and thrombocytopenia, the data does not allow making a reliable comparison with UFH. The potential sources of bias discussed earlier and the quality level of the retrieved studies hinder the interpretation of observed results. LMWH have been used in hemodialysis for many years, but we are still in dire need of trials addressing the aforementioned limitations. Future studies need to use larger sample size during a sufficiently long follow-up and a clearer definition of the outcome measured to make their results usable and interpretable. Anticoagulation is mandatory for most patients undergoing hemodialysis treatments, and the choice of anticoagulation agent must be supported by stronger evidence.

## Additional files

**Additional file 1:** Literature search strategies for Pubmed, Embase and Cochrane as used in this study are detailed in this document. (PDF 16 kb)

**Additional file 2:** Supplementary material providing the meta-analysis results for cholesterol (Table S1.) and triglycerides (Tables S2.), OPG/RANKL ratios (Table S3.), sensitivity analysis results (Table S4.) and funnel plots for publication bias. (PDF 177 kb)

## Abbreviations

BMD: Bone mass density; CI: Confidence intervals; CKD: Chronic kidney disease; ECC: Extracorporeal circuit; ESRD: End-stage renal disease; HIT: Heparin-induced thrombocytopenia; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; LMWH: Low molecular weight heparins; MWD: Mean weighted difference; PF4: Platelet factor 4; RR: Relative risks; UFH: Unfractionated heparin; WMD: Weighted mean difference

## Acknowledgements

Not applicable.

## Funding

This study was funded by *Consortium de recherche en néphrologie de l'Université de Montréal*.

## Availability of data and materials

Not applicable.

## Authors' contributions

This manuscript is co-authored by HHL (conception and design, analysis and interpretation of data, and writing of manuscript), ER (interpretation of data, writing of manuscript and critical appraisal of article), NE (analysis of data, and critical appraisal of article), ML (interpretation of data and critical appraisal of article), and JPL (conception and design, analysis and interpretation of data, and writing of manuscript). All authors read and approved the final manuscript.



**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Consent for publication**

Not applicable.

**Ethics approval and consent to participate**

Ethics approval and consent waived. All the data presented in this review is from previously published studies.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Author details**

<sup>1</sup>Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, Canada. <sup>2</sup>Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada. <sup>3</sup>Division of Nephrology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, 5415, boul. de l'Assomption, Montreal, QC H1T 2M4, Canada.

Received: 29 December 2016 Accepted: 18 May 2017

Published online: 07 June 2017

**References**

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S–94S.
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):800–9.
- Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936–42.
- Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(Suppl 7):63–71.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):64S–94S.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3192–206.
- Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology*. 2009;14(5):455–61.
- Higgins JPT, Green S (editors): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 [updated March 2011] edn; 2011.
- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20(1):37–46.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177–88.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34.
- Al-Saran KA, Sabry A, Taha M, Ghafour MA, Al Fawzan F. Profile of low molecular weight tinzaparin sodium for anticoagulation during hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(1):43–9.
- Bambauer R, Rucker S, Weber U, Kohler M. Comparison of low molecular weight heparin and standard heparin in hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1990;36(3):M646–9.
- Bramham K, Varrier M, Asgari E, Makanjuola D. Comparison of Tinzaparin and unfractionated heparin as anticoagulation on haemodialysis: equal safety, efficacy and economical parity. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(2):c107–13.
- Cianciolo G, La Manna G, Donati G, Dormi A, Cappuccilli ML, Cuna V, et al. Effects of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin on osteoprotegerin and RANKL plasma levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):646–52.
- Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int*. 1991;40(3):496–500.
- Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT, Pappas MB, Koulouridis EI, Siamopoulos KC. Effects of conventional vs. low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1997;17(2):153–7.
- Kronenberg E, Konig P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 1995;43(6):399–404.
- Lai KN, Ho K, Cheung RC, Lit LC, Lee SK, Fung KS, et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs*. 2001;24(7):447–55.
- Leu JG, Liou HH, Wu SC, Yang WC, Huang TP, Wu SC. Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis. *J Formos Med Assoc*. 1998;97(1):49–54.
- Lord H, Jean N, Dumont M, Kassis J, Leblanc M. Comparison between tinzaparin and standard heparin for chronic hemodialysis in a Canadian center. *Am J Nephrol*. 2002;22(1):58–66.
- Nurmohamed MT, ten Cate J, Stevens P, Hoek JA, Lins RL, ten Cate JW. Long-term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients. A comparison with standard heparin. *ASAIO Trans*. 1991;37(3):M459–61.
- Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(11):2698–703.
- Schmitt Y, Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(5):438–42.
- Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Mueche R, Kosterling H, et al. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int*. 1988;33(4):890–6.
- Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Coli L, La Manna G, Raimondi C, et al. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin. A medium-term comparison in hemodialysis. *Nephron*. 2002;92(3):589–600.
- Yang C, Wu T, Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1998;18(5):384–90.
- Klejna K, Naumnik B, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on OPG, sRANKL, and von Willebrand factor concentrations during hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(4):433–41.
- Sabry A, Taha M, Nada M, Al Fawzan F, Al-Saran K. Anticoagulation therapy during haemodialysis: a comparative study between two heparin regimens. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(1):57–62.
- Schneider H, Schmitt Y. Low molecular weight heparin: Influence on blood lipids in patients on chronic hemodialysis. [German]. *Klin Wochenschr*. 1991;69(16):749–56.
- Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, 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. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(11):682–7.
- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz 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(11):677–81.
- Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer AG, Willemin WA. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1629–32.
- Cook D, Douketis J, Meade M, Guyatt G, Zytaruk N, Granton J, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care*. 2008;12(2):R32.
- Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1805–12.

37. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181–92.
38. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81.
39. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303–9.
40. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Wanner C, et al. Association of LDL cholesterol and inflammation with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(5):902–11.
41. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004;291(4):451–9.
42. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165–76.
43. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309–19.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;(113):S1–130.
45. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):449–58.
46. Charif R, Davenport A. Heparin-induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int*. 2006;10(3):235–40.
47. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93(1):81–8.
48. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330–5.
49. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on Thromb Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
50. Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol*. 2013;2:21.
51. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):757–65.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



Table S1: Cholesterol weighted mean difference.

Study	LMWH	UFH	WMD (95% CI) (mg/dl)
	mean change, SD (mg/dl)	mean change, SD (mg/dl)	
Al-Saran et al**	-47.95 ± 57.87	-20.88 ± 38.81	-27.07 (-55.55, 1.41)
Deuber et al (part 1)	-44 ± 18.52	3 ± 29.72	-47.00 (-77.69, -16.31)
Deuber et al (part 2)	-73 ± 66.14	112 ± 49.03	-185.00 (-257.17, -112.83)
Elisaf et al	-21 ± 45.74	-5 ± 41.73	-16.00 (-35.68, 3.68)
Kronenberg et al	9.5 ± 43.13	-14.20 ± 42.05	23.70 (-0.40, 47.80)
Lai et al**	-7.34 ± 38.43	-14.69 ± 41.72	7.35 (-10.23, 24.93)
Leu et al**	-50.65 ± 43.15	25.13 ± 42.54	-75.78 (-102.34, -49.22)
Saltissi et al**	-1.16 ± 34.86	0 ± 35.58	-1.16 (-17.43, 15.11)
Schmitt et al	-30 ± 54.25	26 ± 52.03	-56.00 (-87.41, -24.59)
Schrader et al	11 ± 66.78	5 ± 50.51	6.00 (-21.74, 33.74)
Summary			-28.70 (-51.43, -5.98)

\*\*Results were expressed in mmol/L, we converted them in mg/dl to be able to pool them.

Table S2: Triglycerides weighted mean difference.

Study	LMWH		UFH		WMD (95% CI) (mg/dl)
	mean change, SD (mg/dl)		mean change, SD (mg/dl)		
Al-Saran et al**	-4.43 ± 168.40		-35.43 ± 72.30		31.00 (-43.90, 105.90)
Deuber et al (part 1)	-151 ± 31.48		-11 ± 83.22		-140.00 (-217.99, -62.01)
Deuber et al (part 2)	-120 ± 99.24		249 ± 128.21		-369.00 (-511.11, -226.89)
Elisaf et al	-15 ± 50.57		-1 ± 77		-14.00 (-43.29, 15.29)
Kronenberg et al	-0.20 ± 90.01		-27.3 ± 86.96		27.10 (-22.97, 77.17)
Lai et al**	-31.00 ± 63.62		-11.52 ± 108.19		-19.48 (-53.38, 19.42)
Leu et al**	-28.34 ± 285.14		18.60 ± 273.65		-46.94 (-220.15, 126.27)
Saltissi et al**	5.31 ± 53.60		-14.17 ± 71.13		19.48 (-9.61, 48.57)
Schmitt et al	-3 ± 105.70		38 ± 114.60		-41.00 (-106.14, 24.14)
Schrader et al**	0 ± 122.50		68 ± 156.70		-68.00 (-133.90, -2.10)
Stefoni et al	-28.90 ± 72.07		3.10 ± 74.50		-32.00 (-59.65, -4.35)
Yang et al (part 2)	-146.7 ± 89.76		64.30 ± 63.44		-211.00 (-279.12, -142.88)
Summary					-55.57 (-94.49, -16.66)

\*\*Results were expressed in mmol/L, we converted them in mg/dl to be able to pool them.

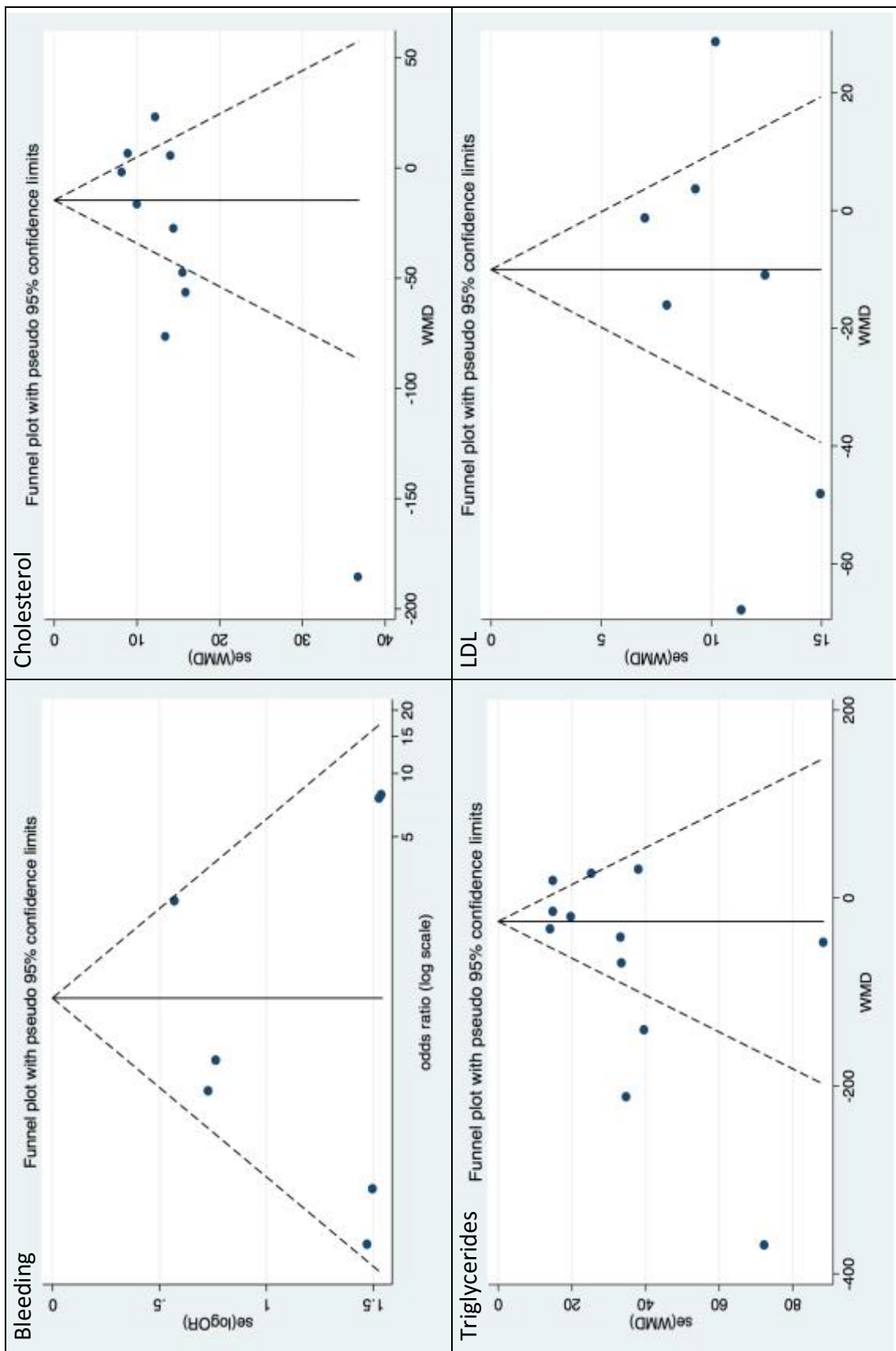
Table S3: Osteoporosis expressed by OPG/RANKL ratio changes.

Study	Measure type	OPG			RANKL		
		LMWH	UFH	LMWH	UFH	UFH	
		Start of study	End of study	Start of study	End of study	Start of study	End of study
Cianciolo et al	Mean $\pm$ SD (log transf)	2.66 $\pm$ 0.98	2.85 $\pm$ 0.96	2.96 $\pm$ 0.85	2.80 $\pm$ 0.91	1.07 $\pm$ 1.13	0.83 $\pm$ 0.60
Klejna et al	Median (range)	10.1 (4.2-28.1)	10.9 (4.6-26.5)	11.1 (4.9-19.1)	10.6 (5.7-33.4)	109 (40-301)	151.2 (43.4-386)
						2.17 $\pm$ 1.84	1.24 $\pm$ 1.0
						144 (83-361)	136 (81.7-315)

Table S4: Sensitivity analyses with for cholesterol, triglycerides, LSL-cholesterol with different correlation factors

Outcome	Correlation factor of 0.3	Correlation factor of 0.5	Correlation factor of 0.8
	WMD (%95 CI)	WMD (%95 CI)	WMD (%95 CI)
<b>Total cholesterol</b>	-27.38 (-50.78, -3.98)	-28.70 (-51.43, -5.98)	-32.25 (-55.08, -9.42)
<b>Triglycerides</b>	-53.76 (-94.98, -12.53)	-55.57 (-94.49, -16.66)	-60.78 (-97.74, -23.83)
<b>LDL-cholesterol</b>	-14.49 (-35.73, 6.75)	-14.88 (-36.27, 6.51)	-15.49 (-37.56, 6.57)

WMD: weighed mean difference in mg/dl; results from correlation factor of 0.5 are the reference (main analysis)



Supplementary figure S1 : Funnel plots for publication bias evaluating bleeding, cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol

## Literature search strategy for Pubmed:

**#1AddSearch** "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh:NoExp] OR LMWH OR "Low Molecular Weight Heparin" OR "Low-Molecular-Weight Heparin"

**#2AddSearch** Dalteparin[Mesh] OR Tedelparin OR "FR-860" OR "FR 860" OR "FR860" OR "Kabi-2165" OR "Kabi 2165" OR "Kabi2165" OR "Dalteparin Sodium" OR Fragmin OR "Pfizer Brand of Dalteparin Sodium" OR Fragmine OR Dalteparine OR "Dalteparine sodique" OR "Dalteparin sodique" OR "Dalteparine sodium" OR "Dalteparin natrium" OR Ligofragmin OR "Ligo fragmin"

**#3AddSearch** Enoxaparin[Mesh] OR Enoxaparine OR Enoxaparin OR "Enoxaparin sodium" OR "Enoxaparine sodium" OR "Enoxaparin sodique" OR "Enoxaparine sodique" OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR "Lovenox" OR "Clexane" OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966" OR "Klexane"

**#4AddSearch** Nadroparin[Mesh] OR Nadroparine OR Nadroparin OR "Nadroparin Calcium" OR "Nadroparine Calcium" OR "Nadroparin Calcique" OR "Nadroparine Calcique" OR Fraxiparin OR Fraxiparine OR "CY 216" OR "CY-216" OR "CY216" OR "LMF CY-216" OR "LMF CY 216" OR "LMF CY216" OR "Fraxiparina"

**#5AddSearch** tinzaparin [Supplementary Concept] OR tinzaparin sodium OR "tinzaparine sodium" OR "tinzaparin sodique" OR "tinzaparine sodique" OR tinzaparin OR tinzaparine OR "Innohep" OR "Leo brand of tinzaparin sodium" OR "Bristol-Myers Squibb brand of tinzaparin sodium" OR Logiparin

**#6AddSearch** reviparin [Supplementary Concept] OR reviparine OR reviparin OR "reviparine-sodium" OR "reviparine sodium" OR "reviparin-sodium" OR "reviparin sodium" OR "reviparine sodique" OR "reviparin sodique" OR "LU 47311" OR "LU-47311" OR "Clivarin" OR "Abbott brand of reviparin-sodium" OR "Clivarine" OR "ICN brand of reviparin-sodium"

**#7AddSearch** bemiparin [Supplementary Concept] OR "Bemiparin Sodium" OR "Bemiparine sodium" OR "Bemiparin sodique" OR "Bemiparine sodique" OR Bemiparin OR Bemiparine OR Ibor OR Zivor

**#8AddSearch** #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

**#9AddSearch** "Heparin"[Mesh:NoExp] OR "Unfractionated Heparin" OR "standard heparin" OR "standard heparine" OR "Unfractionated Heparine" OR "Conventional Heparin" OR "Conventional Heparine" OR "Heparinic Acid" OR Liquaemin OR "Sodium Heparin" OR "Sodium Heparine" OR "Heparin Sodium" OR "Heparine Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha-Heparine" OR "alpha Heparin" OR "alpha Heparine" OR Calciparin

**#10AddSearch** "Renal Dialysis"[Mesh:NoExp] OR "Renal Dialyses" OR "Renal Dialysis" OR Hemodialy\* OR Haemodialy\* OR "Extracorporeal Dialyses" OR "Extracorporeal Dialysis" OR "Extra-corporeal Dialyses" OR "Extra-corporeal Dialysis" OR "Extra corporeal Dialyses" OR "Extra corporeal Dialysis"

**#11AddSearch** #8 AND #9 AND #10



**Literature search strategy for EMBASE and Cochrane central:**

1	low molecular weight heparin/ or (LMWH or Low Molecular Weight Heparin or Low+Molecular+Weight Heparin).mp.
2	dalteparin/ or (Tedelparin or FR-860 or FR 860 or FR860 or Kabi-2165 or Kabi 2165 or Kabi2165 or Dalteparin Sodium or Fragmin or Pfizer Brand of Dalteparin Sodium or Fragmine or Dalteparine or Dalteparine sodique or Dalteparin sodique or Dalteparine sodium or Dalteparin natrium or Ligofragmin).mp.
3	enoxaparin/ or (Enoxaparine or Enoxaparin or Enoxaparin sodium or Enoxaparine sodium or Enoxaparin sodique or Enoxaparine sodique or PK-10,169 or PK 10,169 or PK10,169 or PK-10169 or PK 10169 or PK10169 or EMT-967 or EMT 967 or EMT967 or Lovenox or Clexane or EMT-966 or EMT 966 or EMT966 or Klexane).mp.
4	nadroparin/ or (Nadroparine or Nadroparin or Nadroparin Calcium or Nadroparine Calcium or Nadroparin Calcique or Nadroparine Calcique or Fraxiparin or Fraxiparine or CY 216 or CY-216 or CY216 or LMF CY-216 or LMF CY 216 or LMF CY216 or Fraxiparina).mp.
5	tinzaparin/ or (tinzaparin sodium or tinzaparine sodium or tinzaparin sodique or tinzaparine sodique or tinzaparin or tinzaparine or Innohep or Leo brand of tinzaparin sodium or Bristol-Myers Squibb brand of tinzaparin sodium or Logiparin).mp.
6	reviparin/ or (reviparine or reviparin or reviparine-sodium or reviparine sodium or reviparin-sodium or reviparin sodium or reviparine sodique or reviparin sodique or LU 47311 or LU-47311 or Clivarin or Abbott brand of reviparin-sodium or Clivarine or ICN brand of reviparin-sodium).mp.
7	bemiparin/ or (Bemiparin Sodium or Bemiparine sodium or Bemiparin sodique or Bemiparine sodique or Bemiparin or Bemiparine or Ibor or Zivor).mp.
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9	heparin/ or (Unfractionated Heparin or standard heparin or standard heparine Unfractionated Heparine or Conventional Heparin or Conventional Heparine or Heparinic Acid or Liquaemin or Sodium Heparin or Sodium Heparine or Heparin Sodium or Heparine Sodium or alpha-Heparin or alpha-Heparine or alpha Heparin or alpha Heparine).mp.
10	renal replacement therapy/ or hemodialysis/ or (Renal Dialyses or Renal Dialysis or He?modialy* or Extracorporeal Dialys* or Extra+corporeal Dialys* or Extra corporeal Dialys*).mp.
11	8 and 9 and 10
12	limit 11 to (human and embase and Cochrane central)

## **Chapitre 4. Méthodes**

### **4.1 Devis d'étude**

Nous allons entreprendre une étude de cohorte rétrospective de patients incidents et prévalents en hémodialyse chronique. Les éléments ont été extraits des bases de données présentées ci-dessous, à l'exception de l'exposition à l'héparine qui fut collectée dans chacun des 21 unités d'hémodialyse participants à cette étude. Les données auxquelles nous avons accès couvraient la période allant du 1<sup>er</sup> Janvier 1999 au 31 Mars 2013.

### **4.2 Bases de données utilisées**

#### **4.2.1 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)**

La RAMQ l'agence d'assurance maladie universelle publique au Québec. Elle couvre tous les traitements de dialyse et les chirurgies de transplant, à l'exception du personnel militaire et des Premières Nations. La base de données de la RAMQ des services médicaux rémunérés inclut des informations sur les services prodigués, date de service, spécialité du médecin, l'endroit où le service a été prodigué, le diagnostic (*International Classification of Disease (ICD) - 9<sup>th</sup> Revision* avant 2006, *10<sup>th</sup> Revision* après 2006), et le remboursement. Les données démographiques disponibles dans la RAMQ sont l'âge, le sexe, le type de plan d'assurance médicament, le code postal, et, si applicable, la date de décès. En plus de la couverture des services médicaux, la RAMQ offre une assurance médicament à tous les résidents du Québec âgés de 65 ans ou plus, les personnes de moins de 65 ans recevant une assistance sociale, ainsi que ceux qui n'ont pas d'assurance médicament privée à travers leur employeur ou un membre

de la famille. Les données de prescription contiennent des informations sur toutes les prescriptions qui ont été remplies incluant le nom du médicament, la date où la prescription a été remplie, la posologie, la forme du médicament, la durée de l'ordonnance et la quantité de médicament dispensée ainsi que le remboursement du médicament. Ne sont pas inclus dans cette base de données les médicaments dispensés aux patients à l'hôpital ou les centres de soins publics ni les médicaments en vente libre. Dû au fait que le traitement de dialyse soit rémunéré par séance et le fait que chaque patient doit avoir au moins trois mois de traitements (avec une moyenne de trois séances par semaine) afin d'être inclus dans notre cohorte (voir section 4.3.3), la validité de l'identification des patients en hémodialyse à travers les services médicaux rendus couverts par la RAMQ est estimée comme étant élevée. Par exemple, les réclamations pour un code de procédure pour une fracture de la hanche ont montré une sensibilité de 94.4% dans la base de données de la RAMQ lorsque comparées aux dossiers médicaux des patients.<sup>99</sup> La validité des réclamations pour les traitements de dialyse devrait être plus élevée puisque de multiples séances sont nécessaires. Enfin, les données sur les médicaments dispensés dans la base de données des services pharmaceutiques rendus de la RAMQ ont été démontrées comme étant précises et fiables.<sup>100</sup>

#### **4.2.2 Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO)**

La banque de données Med-Écho regroupe des données concernant les séjours hospitaliers dans des centres hospitaliers québécois. Les données concernent les soins de courte durée et les chirurgies d'un jour, les soins généraux et spécialisés.<sup>101</sup> Cette banque de données est maintenue par le Ministère de la santé et des services sociaux et est entreposée au sein de la RAMQ. Les archives de Med-Écho contiennent le diagnostic primaire et jusqu'à 15 diagnostics

secondaires codés selon les codes ICD-10 (ICD-9 avant 2006), les procédures effectuées à l'hôpital, les dates d'admission et de décharge et la mortalité en milieu hospitalier. La cause d'hospitalisation est codée par les archivistes à partir de la feuille sommaire d'hospitalisation. La précision des codes dépend de la manière dont la feuille sommaire d'hospitalisation du patient a été remplie par le médecin traitant. Med-Écho a été validée pour un certain nombre de conditions médicales incluant fracture de la hanche,<sup>102,103</sup> accident vasculaire cérébral,<sup>104</sup> et les blessures.<sup>99</sup> La précision des données relatives à ces conditions médicales est élevée en général.

### **4.3 Définition de la cohorte**

La cohorte, formée à partir des banques de données de la RAMQ et de Med-Écho, inclut l'ensemble des patients identifiés comme ayant initié la dialyse au Québec entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 Mars 2013; ceci dans le but de n'avoir que des patients incidents. La cohorte finale est ensuite dérivée de la précédente et inclut les patients incidents et prévalents entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 Mars 2013. La période de deux ans qui précède l'entrée dans la cohorte permettra d'évaluer les comorbidités ainsi que l'utilisation des médicaments d'intérêt selon l'issue étudiée. Afin d'être considéré sous hémodialyse chronique, le patient devra être dialysé un minimum de 90 jours à défaut de quoi il sera exclu. Cette période de 90 jours permettra également d'éliminer de la cohorte les patients qui seraient sous hémodialyse de manière transitoire seulement. De plus, lors de l'initiation de l'hémodialyse, les patients reçoivent souvent leur séance d'hémodialyse sans anticoagulation. Cette condition a pour conséquence de limiter la généralisabilité de nos résultats et de les limiter uniquement aux patients avec au moins trois mois d'hémodialyse chronique. La date d'entrée dans la cohorte est définie comme étant la première date de dialyse respectant les critères de notre algorithme décrit à la section suivante.

Les patients inclus dans l'étude seront suivis de la date d'entrée dans la cohorte à la date de changement de modalité de dialyse (vers la dialyse péritonéale), à une transplantation rénale, à l'émigration dans une autre province, au décès ou à la fin de l'étude, selon l'évènement qui arrivera en premier.

#### **4.4 Construction de la cohorte**

La construction de notre cohorte finale s'est faite en deux étapes. La première consistait à former une cohorte de patients incidents en hémodialyse chronique entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2001 et le 31 Mars 2013. La seconde étape avait pour but de dériver de la cohorte formée à l'étape une les patients prévalents et incidents en hémodialyse chronique entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 Mars 2013. La première étape nous permet de calculer les années « vintage », autrement dit le nombre d'années durant lesquelles chaque patient prévalent (de la cohorte formée à la deuxième étape) était sous hémodialyse chronique.

Pour la cohorte du 1<sup>er</sup> Janvier 2001 au 31 Mars 2013, nous devons d'abord déterminer la date initiale de dialyse de chaque patient. Pour ce faire, nous avons cherché les codes d'actes liés à l'hémodialyse (hémodialyse en hôpital ou dans une unité satellite) dans le fichier des services médicaux entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et le 31 Mars 2013. Les codes actes utilisés sont : 00283 à 00290, 00147, 09259, 09260, 09261, 09274, 09275, 09216, 09217, 09218, 09219, 09262, 09279, 09263, 09264, 09291, 09382, 09383, 15035, 15036, 15040, 15041, 15042, 15043, 15044, 15045, 15046, 15047, 15048, 15050, 15051.

Nous avons ensuite identifié les codes d'interventions liés à la dialyse dans le fichier des interventions avec une date d'intervention entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et le 31 Mars 2013 (5195, 6698 ou 1PZ21) ; ainsi que les diagnostics liés à la dialyse pendant des séjours hospitaliers avec

date de décharge entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et le 31 Mars 2013 (V451, V560, V568, V569, E8791, E8702, E8712, E8722, E8742, Z490, Z491, Z492, Z992, Y602, Y612, Y622 ou Y841 et type diagnostic P ou S). La date initiale de la dialyse correspond à la première date de service lié à la dialyse entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1999 et 31 Mars 2013.

Nous avons ensuite exclu les patients avec une date de transplantation précédant la date d'initiation de dialyse (codes actes : 06221, 06222, 06223; codes diagnostics : V420, Z940; intervention : 6759, 1PC85). La fin de suivi correspond à la date du premier des événements suivants : date de transplantation, date de décès, date de fin d'étude. Les patients avec un suivi initial de moins de 90 jours ont été exclus ainsi que les patients avec 90 jours ou plus de suivi sans aucun code de service de dialyse.

Afin de ne sélectionner que les patients en maintenance de dialyse, nous avons appliqué l'algorithme développé par Lafrance et al.<sup>105</sup>. Lorsqu'un code de dialyse est identifié, tous les codes subséquents dans une fenêtre de 90 jours sont sélectionnés. L'un des critères suivants doit être alors vérifié :

- Au moins trois codes de services d'hémodialyse entre les jours 75 et 90;
- Au moins deux codes de services de dialyse (pas hémodialyse) entre les jours 0 et 90;
- Un code de service de dialyse (pas hémodialyse) entre les jours 60 et 90.

Cet algorithme est appliqué à chaque code de dialyse et la date du premier code qui répond à l'un des critères de l'algorithme sera alors considérée comme la date d'entrée dans la cohorte. Seront alors exclus les patients dont la durée de suivi est inférieure à trois mois à partir de la date d'entrée dans la cohorte.

Les patients dont la date d'entrée dans la cohorte arrive avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2001 sont exclus pour ne garder que les patients incidents. La modalité de dialyse est ensuite établie à l'entrée dans la cohorte et seuls les patients en hémodialyse (en hôpital ou unité satellite) sont gardés. Pour qu'un patient soit considéré comme recevant un traitement d'hémodialyse, il doit : avoir au moins trois codes d'actes de service d'hémodialyse entre les jours 75 et 90 après l'entrée dans la cohorte ou le dernier code d'acte de service de dialyse reçu dans les 90 jours après l'entrée dans la cohorte doit être un service d'hémodialyse (en hôpital ou unité satellite). Sont exclus les patients avec dialyse péritonéale ou hémodialyse à domicile.

Si le patient change de modalité de dialyse et reçoit de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse à domicile, alors la date de fin de suivi correspondra à la date de changement de modalité de dialyse. Si le patient a un gap de plus de 30 jours entre deux services d'hémodialyse en milieu hospitalier ou de plus de 60 jours dans une unité d'hémodialyse satellite, le suivi du patient sera alors arrêté.

Afin de former la cohorte finale de patients prévalents et incidents entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 Mars 2013, nous avons suivi les étapes suivantes. Tous les patients qui n'étaient pas sous maintenance d'hémodialyse ont été exclus; c'est-à-dire les patients dont la fin de suivi était avant le 1<sup>er</sup> Janvier 2007, les patients avec moins de trois mois de suivi après le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et les patients sans service d'hémodialyse entre les jours 75 et 90 après le 1<sup>er</sup> Janvier 2007. Seuls les patients recevant leur hémodialyse dans l'un des centres participants à cette étude ont été gardés. Si l'information sur le type d'héparine utilisée pour un des centres ayant accepté de faire partit de l'étude n'était pas disponible au moment de l'analyse, tous les patients traités dans

ce centre seulement durant la totalité de leur suivi ont été exclus. Enfin, ont été exclus les patients dont la période totale de suivi correspondait à la période de transition d'une héparine à l'autre dans l'unité de dialyse à laquelle ils étaient rattachés, puisque le statut d'exposition pour cette période est inconnu.

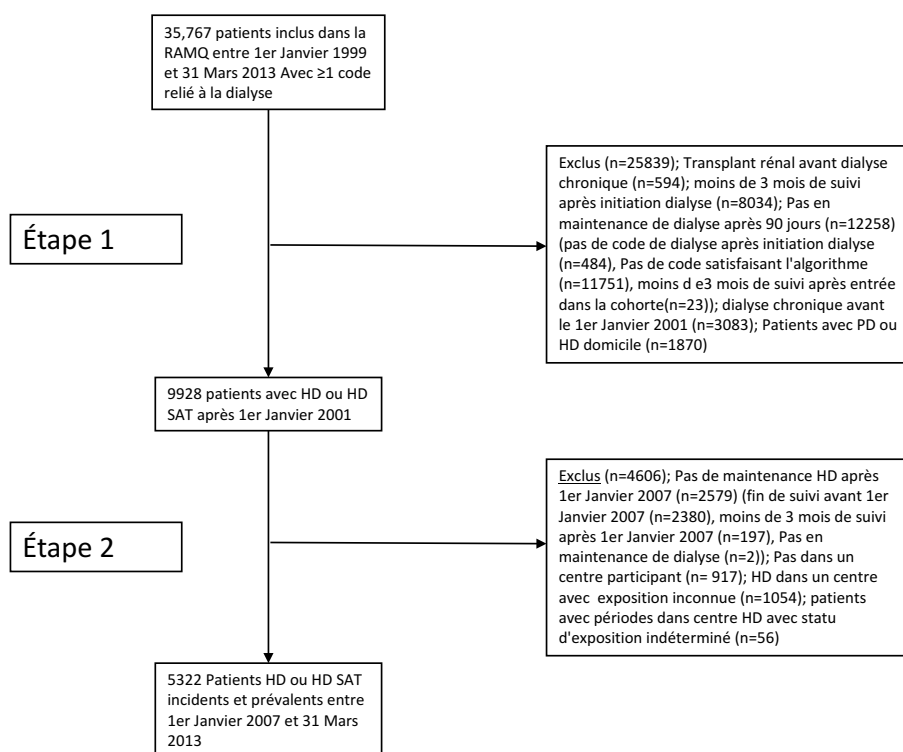


Figure 5 : Diagramme de construction de notre cohorte rétrospective de patients en hémodialyse chronique

HD : hémodialyse; HD SAT : hémodialyse satellite; PD : dialyse péritonéale.

La cohorte finale de 5322 patients a servi pour l'évaluation de toutes les issues d'intérêt de ce projet. Une dernière condition de sélection a été rajoutée pour évaluer le risque de fractures ostéoporotiques où seuls les patients avec un minimum de trois mois d'exposition à l'une des



héparines ont été inclus dans l'analyse. La justification pour ce critère est discutée dans la section 4.3.4.2.

## **4.5 Mesure des issues primaires et secondaires**

### **4.5.1 Saignements**

Les codes ICD-9/10 retenus ont été catégorisés comme étant soit des saignements majeurs ou mineurs ayant menés à une hospitalisation. La liste complète des codes diagnostics est disponible dans l'annexe 2 ainsi que leurs descriptions. Tout code de saignement utilisé pour un diagnostic principal lors d'une hospitalisation a été identifié, et ce sur toute la durée de suivi de chaque patient. Seul le premier évènement de saignement après l'entrée dans la cohorte a été retenu. Le statut d'exposition du patient au moment de l'évènement est déterminé par l'unité de dialyse où les séances de dialyse étaient reçues.

### **4.5.2 Fractures ostéoporotiques**

Nous avons appliqué l'algorithme développé par Jean et al.<sup>106</sup> permettant d'identifier les fractures ostéoporotiques dans la base de données de la RAMQ en utilisant les codes diagnostic ICD ainsi que les codes de services. Les codes spécifiques utilisés sont présentés dans l'annexe 3 ainsi que les différents critères de l'algorithme. Cet algorithme permet d'identifier les fractures incidentes de deux manières différentes :

- Un code de service spécifique au traitement d'une fracture : réduction fermée, réduction ouverte ou une immobilisation;
- Un code pour une visite médicale avec un chirurgien orthopédique avec un code diagnostic ICD-10 spécifique combinée avec une visite principale

(urgentologue ou médecin de famille) avec un code diagnostic ICD-10 spécifique.

Nous avons rajouté une condition où chaque patient devait avoir un minimum de trois mois d'exposition à l'un des types d'héparine afin d'être maintenu dans l'analyse. Cette condition de trois mois vient du fait que l'héparine ne pourrait causer un affaiblissement de la densité osseuse immédiatement après son administration et ainsi augmenter le risque potentiel de fracture. En cherchant dans la littérature des produits pharmacologiques ayant pour effet de diminuer la densité osseuse, nous avons identifié les glucocorticoïdes comme agent ayant pour effet une diminution de la masse osseuse par un mécanisme similaire à celui proposé pour les héparines. Ces études ont également souligné que le risque d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique commence après un minimum de trois mois d'exposition aux glucocorticoïdes.<sup>107,108</sup> De ce fait, nous avons décidé d'appliquer la règle des trois mois d'exposition à l'héparine avant d'estimer l'association entre les HBPM et le risque de fracture ostéoporotique comparativement à l'HNF en hémodialyse chronique.

### **4.5.3 Infections**

Les infections les plus plausibles dans le cas d'une infection potentiellement reliée à l'utilisation de l'héparine en hémodialyse sont les infections menant à une hospitalisation avec comme code diagnostic principal une infection reliée à la dialyse ou une septicémie. Les codes diagnostics en question sont listés à l'annexe 2. Les codes d'infection reliés à la dialyse inclus uniquement les infections reliées à des objets étrangers dans le corps. Les patients avec une fistule artério-veineuse native pourraient développer une infection qui ne serait pas classée avec

ces codes diagnostics. Pour cette raison, nous avons inclus les septicémies également puisque afin de ne pas exclure systématiquement les événements d'infection de ces patients.

On considère tous les codes d'infections reliées à la dialyse et septicémie pendant une hospitalisation, lorsqu'il s'agit du diagnostic principal, entre l'entrée dans la cohorte et la fin de suivi. Seul le premier événement d'infection après l'entrée dans la cohorte est gardé et est combiné avec l'exposition correspondante.

## **4.6 Mesure de l'exposition à l'héparine**

Chaque unité d'hémodialyse détermine indépendamment des autres son protocole standard d'anticoagulation. Au Québec, l'héparine est administrée par l'unité de dialyse rendant impossible la détermination de l'utilisation d'héparine au niveau du patient en utilisant le plan d'assurance médicament de la RAMQ. Cependant, le même protocole d'anticoagulation est généralement appliqué à travers l'unité de dialyse, à l'exception de quelques patients qui pourraient avoir une allergie à l'héparine ou avoir une condition médicale justifiant une hémodialyse sans anticoagulation. De ce fait, le type d'héparine utilisé durant la séance de dialyse est établi au niveau de l'unité de dialyse entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 Mars 2013. Le statut d'exposition fut collecté à travers une entrevue structurée avec nos collaborateurs dans chaque unité d'hémodialyse (N=27). Certaines unités n'avaient toujours pas complété le questionnaire au moment de l'analyse et les patients en faisant parti ont été exclus. Au total, nous avons recueilli les questionnaires pour 21 unités d'hémodialyse. Tout changement de type d'héparine au sein de chaque unité durant la période de l'étude a également été enregistré ainsi que la période de transition d'un type à l'autre. Une unité de dialyse peut changer de type de d'héparine plus d'une fois, et chaque changement est considéré séparément comme une nouvelle

période d'exposition. Les types d'héparine sont HNF et HBPM (tinzaparine, daltéparine, énoxaparine ou nadroparine). Les patients recevant leur traitement de dialyse dans une unité de dialyse se voient attribuer le statut d'exposition selon le type d'héparine utilisé par celle-ci. Un patient peut changer de statut d'exposition si l'unité de dialyse où il reçoit son traitement change de type d'héparine ou que le patient change d'unité de dialyse et que cette dernière utilise un type d'héparine différent de l'unité précédente.

## 4.7 Analyse statistique

Les méthodes statistiques utilisées pour chaque issue étudiée sont décrites dans les sections méthodologiques des chapitres 5,6 et 7.

### 4.7.1 Co-variables

Les caractéristiques des patients à l'entrée dans la cohorte inclues les données démographiques (âge, sexe), si le patient est incident ou prévalent, hospitalisation dans l'année qui précède, les comorbidités et l'utilisation des médicaments. La liste complète des comorbidités et médicament est présentée dans le tableau suivant et varie selon l'issue étudiée. Les comorbidités étaient évaluées dans les deux ans précédant l'entrée dans la cohorte pour chaque patient.

Tableau 5 : Liste des covariables par issue analysée

<b>Covariables</b>	<b>Saignements</b>	<b>Fractures</b>	<b>Infections</b>
Age	X	X	X
Sexe (femme)	X	X	X
Hospitalisation dans l'année précédente	X	X	X
<b>Comorbidités</b>			
Maladie cardiovasculaire	X	X	X
Maladie cérébro-vasculaire	X	X	X
Maladie pulmonaire chronique	X	X	X
Maladie hépatique chronique	X	X	X

<b>Covariables</b>	<b>Saignements</b>	<b>Fractures</b>	<b>Infections</b>
Insuffisance cardiaque	X	X	X
Diabète	X	X	X
Hyperlipidémie	X	X	X
Hyperparathyroïdie		X	
Hypertension	X	X	X
Cancer	X	X	X
Maladie vasculaire périphérique	X	X	X
Arthrite rhumatoïde		X	
Ostéoporose		X	
Parathyroïdectomie		X	
Ulcère peptique, reflux gastro-œsophagien	X		
Histoire de fracture		X	
Histoire de saignement	X		
<b>Utilisation de médicaments</b>			
Anticoagulants oraux	X		
Antiplaquettaires	X		
Agents stimulants de l'érythropoïèse	X		
Inhibiteurs de la pompe à protons	X		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	X	X	
Stéroïdes	X	X	X
Calcium		X	
Vitamine D		X	
Agents chélateurs du phosphore		X	
Cinacalct		X	

Les comorbidités sont identifiées à l'aide des codes diagnostics ICD 9/ICD-10 ainsi que des codes sur les feuilles de décharge dans les deux années qui précèdent la date d'entrée dans la cohorte. Les médicaments sont évalués dans les six mois avant l'entrée dans la cohorte. La liste des codes pour les comorbidités sont listés dans l'annexe 1.

#### **4.7.2 Analyses descriptives**

Les caractéristiques des patients de la cohorte sont présentées sous forme de moyenne et déviation standard ou de médiane et rang interquartile selon ce qui est le plus approprié. Les comorbidités et l'utilisation des médicaments sont présentées sous forme de fréquences exprimées en pourcentage.

### 4.7.3 Estimation du risque

L'identification des événements et du temps de contribution à l'étude pour chaque patient suivent les mêmes règles pour l'estimation du risque de saignements et du risque d'infections. Tous les codes de l'évènement classés comme code de diagnostic principal pendant une hospitalisation sont identifiés. Seul le premier évènement identifié entre l'entrée dans la cohorte et la fin de suivi est gardé puis est jumelé avec le type d'héparine qui correspond à cette période d'exposition. Un patient avec un évènement contribuera à l'analyse avec les périodes d'exposition avant et durant l'évènement. La variable de l'évènement prend la valeur nulle durant les périodes avant l'évènement et la valeur « 1 » pour la période où l'évènement est survenu. La date de l'évènement devient la nouvelle date de fin de suivi. Les patients sans évènement contribuent avec la totalité de leurs périodes d'exposition.

L'estimation du risque de saignement et du risque d'infection s'est faite par l'utilisation du modèle de régression de COX à risque proportionnel temps-dépendant. Il s'agit d'une analyse de survie avec la variable d'exposition qui dépend du temps puisqu'elle est variable durant l'étude. Il en résulte un « hazard ratio » qui détermine le risque d'avoir l'évènement associé à notre variable d'exposition (HBPM Vs. HNF) tout en contrôlant pour nos autres covariables que l'on introduit dans le modèle (démographie, comorbidités et médicaments).

Pour ce qui est de l'estimation du risque de fracture ostéoporotique, nous avons considéré uniquement la première période d'exposition de chaque patient (après trois mois d'exposition). Toutes les fractures incidentes durant cette fenêtre d'exposition ont été identifiées grâce à l'algorithme puis seule la première fracture a été gardée. Le modèle de régression de COX à risque proportionnel a été utilisé. La variable d'exposition n'était cette fois-ci pas

dépendante du temps puisque seule la première exposition était considérée. Le modèle a été ajusté pour l'ensemble des covariables à notre disposition.

Pour toutes nos issues d'intérêt nous avons également mené des analyses de sensibilité. La première analyse de sensibilité consistait à différencier les HBPM entre elles. Nous avons donc stratifié l'exposition par type (dans le cas présent nous avons tinzaparine et daltéparine) tout en gardant l'HNF comme référence. Cette analyse avait pour but de prendre en compte la variabilité pharmacocinétique entre les différentes formes d'HBPM et la possibilité qu'elles aient donc des effets différents. La seconde analyse de sensibilité avait pour but de ne garder dans l'analyse uniquement les patients incidents afin d'évaluer l'impact de la présence de patients prévalents sur nos résultats d'analyse et si le potentiel d'introduction de biais.

## **Chapitre 5. Risque de saignement (Article 2)**

**Title: Association between low-molecular-weight heparin and risk of bleeding among hemodialysis patients: a retrospective cohort study**

**Authors:**

Hind Harrak Lazrak<sup>2</sup>, MSc; Emilie René<sup>2</sup>, MSc; Naoual Elftouh<sup>2</sup>, MSc; Jean-Philippe Lafrance<sup>1,2,3</sup>, MD MSc

**Affiliations:**

1- Service de néphrologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada

2- Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada

3- Département de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Canada

**Corresponding Author:**

Jean-Philippe Lafrance

Email: jean-philippe.lafrance@umontreal.ca

**Running Title:** LMWH bleeding risk in hemodialysis

**Manuscript:** 2851



## **Abstract**

**Background:** Low molecular weight heparins (LMWH) replaced unfractionated heparin (UFH) in multiple indications. While LMWH efficacy in hemodialysis was demonstrated through multiple studies, their safety remains controversial. The potential bioaccumulation in patients undergoing chronic hemodialysis raised the question of bleeding risk among this population.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate bleeding risk among patients with chronic hemodialysis receiving LMWH or UFH for the extracorporeal circuit anticoagulation.

**Design:** We conducted a retrospective cohort study on data extracted from the RAMQ and Med-Echo databases from January 2007 to March 2013.

**Patients:** Chronic hemodialysis patients in 21 participating centers.

**Measurements:** Bleeding risk evaluated by proportional cox model for time-dependent exposure using demographics, comorbidities and drug use as covariates.

**Methods:** Minor, major, and total bleeding events identified using ICD-9/ICD-10 codes in the RAMQ and Med-Echo databases. Exposure status to LMWH or UFH was collected through surveys at the facility level.

**Results:** We identified 5322 prevalent and incident patients with chronic hemodialysis. The incidence rate for minor, major and total bleeding was 9.45 events /1000 patient-year (95% CI: 7.61-11.03), 24.18 events /1000 patient-year (95% CI: 21.52-27.08) and 32.88 events /1000 patient-year (95% CI: 29.75-36.26) respectively. We found similar risks of minor adjusted hazard ratio (HR=1.04; 95% CI: 0.68-1.61), major (HR=0.83; 95% CI: 0.63-1.10) and total bleeding (HR=0.90; 95% CI: 0.72-1.14) when comparing LMWH to UFH.

**Limitations:** Potential misclassification of patients' exposure status and possible underestimation of minor bleeding risk.

**Conclusion:** LMWH was not associated with a higher minor, major or total bleeding risk.

LMWH, more specifically tinzaparin, did not increase the risk of bleeding compared to UFH for the extracorporeal circuit anticoagulation in hemodialysis. The convenience of use and predictable effect made LMWH a suitable alternative to UFH in hemodialysis.

**Keywords:** Heparin, Low-Molecular-Weight; Unfractionated heparin; Hemorrhage; Kidney failure, chronic; Pharmacoepidemiology.

**What was known before:**

LMWH use as an anticoagulant of the extracorporeal circuit in chronic hemodialysis is known to be effective and this was demonstrated in multiple studies. However, their safety is still controversial and needs further investigation.

**What this adds:**

This is the largest study aiming to evaluate the bleeding risk of LMWH compared to UFH for the extracorporeal circuit anticoagulation in chronic hemodialysis. This study shows that tinzaparin does not increase the risk of minor, major, and total bleeding among chronic hemodialysis patients.

## **Introduction**

The first low molecular weight heparins (LMWH) have progressively replaced with trust unfractionated heparin (UFH), considered the gold standard in multiple indications, for prophylaxis and therapeutic treatments.<sup>1,2</sup> Not only LMWH have a predictive dose-response relationship, but also do not need monitoring and are easy to administer; they are therefore attractive to health practitioners and nurses.<sup>3</sup> LMWH started to replace UFH in hemodialysis for the extracorporeal circuit anticoagulation especially in western Europe<sup>4,5</sup> with the recommendations published in the European Best Practice Guidelines by the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA).<sup>6</sup> However the transition toward LMWH in hemodialysis was controversial. Indeed, this new form of heparin is eliminated by the kidneys while UFH is eliminated through the liver.<sup>3</sup> Bioaccumulation studies in patients with impaired kidney function were conflicting: clearance rates were variable from a study to another and different types of LMWH were studied.<sup>7-10</sup> Nevertheless, a recent pharmacokinetic study showed that LMWH with higher molecular weight could be eliminated by the liver when the kidneys' elimination route was compromised.<sup>11</sup> Despite existing clinical trials and reviews, the safety of LMWH in hemodialysis remains unclear.<sup>12</sup> While almost all hemodialysis units in Europe chose LMWH as anticoagulant, it is quite the opposite in most of North America where UFH is still the gold standard. However, in the Canadian province of Quebec, almost half of hemodialysis units made the choice to replace UFH by one of the available LMWH, therefore offering a unique opportunity to study this safety issue and providing strong evidence to physicians and decision makers.

The aim of this study was to evaluate the association between the use of low molecular weight heparin in a context of extracorporeal anticoagulation, compared to unfractionated heparin, and the risk of bleeding in a cohort of chronic hemodialysis patients.

## **Methods**

### *Study population and data sources*

We conducted a retrospective cohort study to assess the association of the extracorporeal anticoagulation with low molecular weight heparin, compared to unfractionated heparin, and bleeding risk among prevalent and incident chronic hemodialysis patients. Study data were obtained from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). This provincial single-payer health insurance plan provided to all residents of the Province of Québec, Canada, covers medical and hospital services. Information on all medical visits, diagnostic codes (using *International Classification of Diseases – ICD*), medical procedures during in- and outpatient encounters, and hospital discharge summaries (Med-Echo) are provided by this administrative database. The Med-Echo database provides details on the date of admission and discharge, primary and secondary diagnoses, and the procedures performed during the hospital stay. Moreover, all individuals aged 65 years and older, individuals on welfare and workers not insured by a private insurance company are covered by the provincial drug plan. Exposure to heparin is not recorded in the RAMQ drug plan and was collected at each of the 21 participating hemodialysis units in the province of Quebec. The list of participating centers is provided in the supplementary appendix.

### *Study cohort*

We built a cohort of both prevalent and incident adult patients on maintenance hemodialysis between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013 identified in the RAMQ database. To be included, patients could not have a prior kidney transplant and should have at least 90 days of follow-up after hemodialysis initiation. Prevalent patients could not have started dialysis before January 1<sup>st</sup>, 2001 to allow us to calculate vintage years (how many years they received chronic hemodialysis prior to cohort entry). The first hemodialysis code respecting the inclusion criteria

was defined as the index date. End of follow-up corresponded to the date of kidney transplant, switch to peritoneal dialysis, end of study or death, whichever occurred first. Moreover, only patients who received hemodialysis in one of our participating centers were kept. Patients followed in a participating center that did not provide exposure status or with an unclear exposure status were excluded.

### *Exposure definition*

The use of heparin as an extracorporeal anticoagulant during hemodialysis is defined at the center level. Each center has its own anticoagulation protocol and heparin is administered in-hospital at every session. Therefore, exposure status cannot be retrieved through the RAMQ drug coverage plan. The type of heparin used (tinzaparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, unfractionated heparin) was collected at the center level between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013. We recorded any changes in their respective protocols allowing for switch of heparin through the study period. We did not limit the number of times a center could switch heparins, however transition periods from one heparin to another were removed from the analysis since we could not segregate which form of heparin each patient received. Patients' exposure status depended on the center where they were receiving hemodialysis. The exposure status for each patient changes every time: 1) the unit changes the protocol for a different heparin; 2) the patient receives two or more hemodialysis sessions in a different unit.

### *Outcome definition*

All admissions for bleeding as a primary diagnosis on the discharge sheet during the study period were identified through the ICD-9 and ICD-10 codes (See Supplementary appendix for list of codes and their definition). Only the first bleeding event that occurs during the patient's follow-up time was kept and was categorized as being a minor or a major bleeding.

### *Covariates*

Covariates were evaluated at baseline through the RAMQ and Med-Echo and included age, gender, follow-up time, vintage time (time undergoing chronic hemodialysis for prevalent patients), cohort entry year, hospitalization in prior year, comorbidities, and drug use in the six months prior to cohort entry (see Table 1 for more details).

### *Statistical analysis*

Mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) were used to present descriptive baseline data where appropriate. Comorbidities are presented as a frequency expressed as a proportion (%).

Outcomes' incidence rates were calculated by dividing the number of events (total bleeding, major bleeding or minor bleeding) by the total patient-years (p-y) of follow-up and are presented as incidence rate per 1000 p-y. 95% confidence intervals (CI) for rates were calculated using a Poisson distribution (inversed gamma formula).

The hazard ratio (HR) for the first event of each outcome was estimated using a time-dependent cox proportional hazard model. It was adjusted for all the comorbidities presented in Table 1. All analyses were done using SAS 9.4 (Cary, North Carolina).

### *Sensitivity analysis*

LMWH are not interchangeable and should also be analyzed separately. We conducted the analyses using the same method but separating tinzaparin periods from dalteparin with UFH as the reference group. Moreover, bleeding risk was also evaluated by keeping only incident patients in the cohort.

### *Ethical considerations*

This study was approved by the Government of Québec ethics committee (*Commission d'accès à l'information*) and all hospitals ethics committees. Informed consent was waived.

## Results

Our cohort included 5322 prevalent and incident patients on maintenance hemodialysis in one of the participating centers with at least one period with a known heparin exposure status, and represented 6079 patients when first exposed to UFH and LMWH (some patients were switched from one form of heparin to the other during the study period). Cumulative follow-up time under UFH was 7493 p-y, 3832 p-y for tinzaparin and 189 p-y for dalteparin. Most patients (86%) were exposed to one type of heparin only, 12% switched once from one heparin to another, and the remaining (2%) switched more than once meaning that they switched back to their prior exposure.

Incident patients represented 70.6% of the cohort. Prevalent patients had a mean of  $0.6 \pm 1.3$  vintage years at cohort entry. Mean age was  $66.4 \pm 14.0$  years at cohort entry and 39.3% were women. Median follow-up time was 2.0 years (IQR: 0.8 - 3.6). Patients' characteristics were overall similar between exposure groups (Table 1). However, in the LMWH exposed group, there were more incident patients, less hospitalizations in the prior year, and less prior bleeding. The incident rate for total bleeding was 32.9 events / 1000 p-y (95% CI: 29.75-36.26). The major bleeding and minor bleeding incidence rates were respectively 24.2 events / 1000 p-y (95% CI: 21.52-27.08) and 9.5 events / 1000 p-y (95% CI: 7.61-11.03). The two most frequent major bleeding codes were gastrointestinal hemorrhage and vitreous hemorrhage. For minor bleeding, the most frequent codes were hemorrhage and hematoma complicating a procedure as well as hemorrhage of anus and rectum. The total bleeding risk was similar (HR=0.90; 95% CI: 0.72-1.14) for LMWH compared to UFH. An increased total bleeding risk of 36% for diabetes (HR=1.36; 95% CI: 1.07-1.72) and 37% for malignancy (HR=1.37; 95% CI: 1.05-1.77) was observed. Compared to UFH, the risk of major bleeding when using LMWH was comparable (HR=0.83 95% CI: 0.63-1.08) with diabetes increasing bleeding risk by 45% (HR=1.45; 95% CI:

1.10-1.91). Minor bleeding risk did not increase with LMWH in comparison with UFH (HR=1.04; 95% CI: 0.68-1.62). Malignancy and oral anticoagulants were statistically significant with an increased minor bleeding risk of 128% (HR=2.28; 95% CI: 1.48-3.52) and 75% (HR=1.75; 95% CI: 1.04-2.94) respectively. The complete results are presented in Tables 2, 3 and 4.

### *Sensitivity analysis*

Bleeding risk was also evaluated by type of LMWH using UFH as the reference. From the total LMWH follow-up time, tinzaparin accounted for 95% of the time and the remaining 5% was under dalteparin (189 p-y). For both tinzaparin and dalteparin, when compared to UFH, there was no statistical difference for total and major bleeding. The total bleeding risk with tinzaparin was similar to UFH (HR=0.96; (95% CI: 0.76-1.22) as well as dalteparin (HR=0.26; 95% CI: 0.06-1.05). Major bleeding risk was also comparable to UFH for both tinzaparin (HR=0.88; 95% CI: 0.66-1.16) and dalteparin (HR=0.34; 95% CI: 0.08-1.38). No event was recorded for minor bleeding with dalteparin and tinzaparin was not statistically significant compared to UFH for the same outcome (HR=1.12; 95%CI: 0.71-1.76). Because of less exposure time to dalteparin, confidence intervals were larger.

When only incident patients were included in the cohort, there was no difference in total (HR= 0.85; 95% CI: 0.64-1.13), major (HR= 0.78; 95% CI: 0.55-1.09), and minor (HR= 1.03; 95% CI: 0.61-1.72) bleeding risk.

### **Discussion**

The controversy around LMWH's bleeding risk in hemodialysis has been lingering despite several published clinical trials attempting to answer this question. In this retrospective cohort study, we tackle the problematic of total bleeding, major bleeding and minor bleeding associated with LMWH as a group and individually for in-hospital hemodialysis anticoagulation.



Regardless of the bleeding category we looked at, LMWH showed to be as safe as UFH for bleeding risk. Major bleeding accounts for most of all observed bleeding events. The most likely explanation is that we had only access to hospitalization data and even if we had an exhaustive list of both minor and major bleeding codes, it is less likely to have a hospitalization triggered by a minor bleeding. It would be reasonable to think that due to their nature, in our study's context, minor bleedings would be underestimated. However, we are confident that major bleedings were adequately captured. Among hemodialysis patients, bleeding incidence rates published previously varied highly based on the study's context and the type of bleeding considered as the outcome. Holden et al. reported an incidence rate for major bleeding of 2.5 events/100 p-y, and could range from 3.1 to 6.3 events/ 100 p-y depending on patients' use of aspirin and/or warfarin.<sup>13</sup> Another study evaluating the incidence of moderate to severe bleeding events among non-dialysis patients receiving therapeutic doses of UFH and LMWH estimated the rate to 3.5 events/100 p-y.<sup>14</sup> We estimated a major bleeding incidence rate of 2.42 events/100 p-y, which is in the lower range of what was previously published.

Results were similar when comparing separately tinzaparin and dalteparin to UFH. Tinzaparin proved to be as safe as UFH for total, major and minor bleeding. No minor bleeding events were recorded with dalteparin making it impossible to evaluate the risk of minor bleeding. However, dalteparin appears as safe as UFH for major and total bleeding risk. Tinzaparin did not represent a higher bleeding risk compared to UFH in hemodialysis. Dalteparin did not seem to present a higher bleeding risk either but we had fewer data compared to UFH and tinzaparin with a shorter follow-up time.

Since LMWH were introduced as a potential replacement to UFH for extracorporeal circuit anticoagulation in hemodialysis, numerous studies were conducted and published looking at their efficacy and safety. While efficacy was thoroughly covered and demonstrated, LMWH safety

status remained unclear.<sup>12</sup> Bioaccumulation risk was always a concern with LMWH with the assumption that they are exclusively eliminated by the kidneys which is problematic in patients undergoing hemodialysis.<sup>15</sup> Multiple studies were published measuring the possible bioaccumulation of different types of LMWH. The results were as different as LMWH's pharmacokinetic profiles differ from each other. Bioaccumulation studies are conflicting, some showed an accumulation of dalteparin in patients with severe renal failure,<sup>7</sup> while there was no bioaccumulation in other studies in the same population.<sup>8,9</sup> Tinzaparin was also evaluated and was not found to accumulate with severe renal failure.<sup>10</sup> A study published by Johansen et al.<sup>11</sup> highlighted the fact that not all LMWH are exclusively eliminated by kidneys and some can be eliminated by the liver when their molecular weight is higher, and therefore would not get accumulated in patients in hemodialysis. Tinzaparin is the heavier form of LMWH. A recent single center observational study evaluated the risk of major bleeding in hemodialysis comparing LMWH to UFH and found no difference between both groups.<sup>16</sup> These findings are consistent with our own results.

Diabetes was a statistically significant risk factor for both major and total bleeding. In other studies, diabetes was identified as an independent risk factor for major bleeding events.<sup>17, 18</sup> Malignancy was also identified in our study as a factor increasing the risk of minor and total bleeding. In a study comparing bleeding risk in patients receiving anticoagulants with or without cancer, the former group had a higher risk of bleeding.<sup>19</sup> The more advanced cancer's stage is, the higher the risk of hemorrhage.<sup>20</sup> As for the increased risk of minor bleeding with oral anticoagulant, there is no clear answer in previously published studies.<sup>21</sup> A study published by Limdi et al.<sup>22</sup> and evaluating complications with warfarin by kidney function stage showed an increased risk of first bleeding event (HR=2.33; 95% CI: 1.44-3.75) in patients with an estimated glomerular filtration rate lower than 30 mL/min/1.73 kg/m<sup>2</sup>.

As expected, the proportion of patients by year of cohort entry slightly decreased through time for UFH whereas it went in the opposite direction for LMWH. The later started to be used in hemodialysis units in 2007 and the number of units switching from UFH kept on increasing year after year leading to more patients, therefore more exposure time, receiving LMWH.

Our study was the first multicenter cohort study evaluating minor, major and total bleeding risk with LMWH for the extracorporeal circuit anticoagulation in hemodialysis on a large scale with a long follow-up. The use of administrative data from our provincial health care insurance allowed including all eligible patients undergoing hemodialysis in participating centers and linking all the available patients' information to our collected exposure data at the center level. The universal health care insurance provided in the province of Quebec offers systematic care to dialysis patients limiting selection bias. The use of RAMQ and Med-echo data allowed us to collect multiple covariates including drug exposure and therefore minimizing confounding. By defining our exposure as being time-dependent and allowing patients to switch exposure during their follow-up, we avoided the introduction of an immortal time bias.

Our study has some limitations. The exposure was measured at the center level, meaning we cannot be certain that all patients receiving hemodialysis in these units were on the regular anticoagulation protocol. There was a potential misclassification bias for exposure status, however the risk would be similar for both UFH and LMWH. Also, we could not adjust based on individual doses since that information was not available. Moreover, identification of bleeding events could not be done by chart reviews because of the multicenter nature of our study. We had to rely on ICD codes reported on hospital discharge sheets. Since only events leading to hospitalization could be identified, we most likely could not capture all minor bleeding events. Although we had access to many covariables to introduce them in the model, confounding

remains possible. And finally, only a limited number of follow-up time were under dalteparin, which made the bleeding risk estimation for this form of LMWH less reliable.

In conclusion, our large retrospective cohort study showed that LMWH, more specifically tinzaparin, is as safe as UFH for minor, major and total bleeding risk when used for the extracorporeal circuit anticoagulation in hemodialysis. With LMWH replacing UFH for multiple indications and their convenient use, practitioners and policy makers needed a clear evidence of their safety since efficacy was already proven. Multiple studies demonstrated that when considering the product's cost, materiel and nursing time, the cost of both forms of heparins was similar. Tinzaparin is a safe and simple alternative to UFH in hemodialysis. Heparin is known to cause other side effects and whether LMWH has the same impact is still a pending question.

### **Acknowledgments**

We would like to thank all our collaborators in the participating centers who made exposure data collection, and this study, possible in their respective hemodialysis units. Dr Pierre Cartier, Dr Karine Tousignant, Dr Carole Pichette, Dr Gérard Désaulniers, Dr Jean Proulx, Dr Sacha Deserres, Dr Paul Montambault, Dr Jean-François Cailhier, Dr George Soltys, Dr Damien Bélisle, Dr Marc Ghannoum, Dr Jean-Philippe Rioux, Dr Sylvain Brunet, Dr Marie-Josée Dion, Dr Paul Barré, Dr Simon Desmeules

**Disclosures:** None

**Funding:** None

## References

1. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130: 800-809.
2. 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: 1936-1942. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02324-2.
3. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S-94S.
4. Cronin RE and Reilly RF. Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial* 2010; 23: 510-515. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00770.x.
5. Davenport A. The rationale for the use of low molecular weight heparin for hemodialysis treatments. *Hemodial Int* 2013; 17 Suppl 1: S28-32. DOI: 10.1111/hdi.12086.
6. Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002; 17 Suppl 7: 63-71. 2002/10/19.
7. Schmid P, Brodmann D, Odermatt Y, et al. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1629-1632. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03556.x.
8. Cook D, Douketis J, Meade M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care* 2008; 12: R32. DOI: 10.1186/cc6810.
9. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1805-1812. DOI: 10.1001/archinte.168.16.1805.
10. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, et al. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1966-1972. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04458.x.
11. Johansen KB and Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol* 2013; 2: 21. DOI: 10.1186/2162-3619-2-21.
12. Lim W, Cook DJ and Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-3206. DOI: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
13. Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105-110. DOI: 10.2215/CJN.01810407.
14. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 994-1002. DOI: 10.1345/aph.1M615.
15. Gouin-Thibault I, Pautas E and Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf* 2005; 28: 333-349.

16. Nadarajah L, Fan S, Forbes S, et al. Major bleeding in hemodialysis patients using unfractionated or low molecular weight heparin: a single-center study. *Clin Nephrol* 2015; 84: 274-279. DOI: 10.5414/CN108624.
17. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307: 2286-2294. DOI: 10.1001/jama.2012.5034.
18. Peng YL, Leu HB, Luo JC, et al. Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1295-1299. DOI: 10.1111/jgh.12190.
19. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-3488. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108.
20. Pereira J and Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004; 9: 561-570. DOI: 10.1634/theoncologist.9-5-561.
21. Basra SS, Tsai P and Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2263-2269. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.051.
22. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912-921. DOI: 10.1681/ASN.2008070802.

**Table 1: Patients' characteristics at first exposure to LMWH and UFH**

Variable	All		LMWH		UFH	
	n=6079	%	n=2292	%	n=3787	%
<b>Baseline</b>						
Age † (years ± SD)	66.4±14.0		67.1± 13.6		65.9± 14.2	
Sex (Female)	2392	39.3	917	40.0	1475	39.0
Follow-up† (median and IQR)	2.0 (0.8-3.6)		2.3 (1.1-4.1)		2.1 (0.9-3.8)	
Incident patient	4289	70.6	1741	76.0	2548	67.3
Vintage (years ± SD)	0.6±1.3		0.5± 1.2		0.7± 1.4	
Hospitalization in prior year	3954	65.0	1405	61.3	2549	67.3
<b>Comorbidities</b>						
Cardiovascular disease	2813	46.3	1003	43.8	1810	47.8
Cerebrovascular disease	414	6.8	143	6.2	271	7.2
Chronic pulmonary disease	1133	18.6	415	18.1	718	19.0
Cirrhosis or chronic liver disease	287	4.7	99	4.3	188	5.0
Congestive heart failure	1675	27.6	639	27.9	1036	27.4
Diabetes	3163	52.0	1209	52.8	1954	51.6
Hyperlipidemia	3703	60.9	1370	59.8	2333	61.6
Hypertension	4315	71.0	1626	70.9	2689	71.0
Malignancy	1065	17.5	389	17.0	676	17.9
Peripheral vascular disease	1455	23.9	541	23.6	914	24.1
Peptic ulcer, GERD, reflux disease	692	11.4	231	10.1	461	12.2
Prior bleeding	331	5.4	96	4.2	235	6.2
<b>Drug use</b>						
Oral anticoagulants	814	13.4	277	12.1	537	14.2
Antiplatelet aggregation drug	708	11.6	267	11.7	441	11.7
Erythropoietin stimulating agents	3174	52.2	1138	49.7	2036	53.8
Proton pump inhibitors	2410	39.6	869	37.9	1541	40.7
NSAID	2989	49.2	1130	49.3	1859	49.1
Steroids	779	12.8	254	11.1	525	13.9

†At cohort entry.

Abbreviations: LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin; GERD: gastroesophageal reflux disease; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs, SD: standard deviation; IQR: interquartile range

**Table 2: Total bleeding hazard ratio for LMWH compared to UFH**

Parameter	Unadjusted HR		Adjusted HR	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin exposure</b>				
<b>LMWH vs UFH</b>	0.88	0.70 - 1.11	0.90	0.72 - 1.14
<b>Baseline</b>				
<b>Age†</b>	1.00	1.00 - 1.01	1.00	0.99 - 1.01
<b>Sex (Female)</b>	1.07	0.86 - 1.32	1.11	0.89 - 1.38
<b>Incident patient</b>	1.24	0.97 - 1.58	0.79	0.61 - 1.03
<b>Hospitalization in prior year</b>	1.41	1.12 - 1.78	1.13	0.88 - 1.47
<b>Comorbidities</b>				
<b>Cardiovascular disease</b>	1.36	1.10 - 1.68	1.15	0.89 - 1.49
<b>Cerebrovascular disease</b>	1.31	0.91 - 1.90	1.07	0.72 - 1.59
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.31	1.02 - 1.70	1.07	0.81 - 1.41
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	1.58	1.03 - 1.64	1.35	0.87 - 2.11
<b>Congestive heart failure</b>	1.31	1.04 - 1.64	1.01	0.78 - 1.31
<b>Diabetes</b>	1.49	1.20 - 1.86	1.36	1.07 - 1.72
<b>Hyperlipidemia</b>	1.01	0.81 - 1.26	0.90	0.69 - 1.18
<b>Hypertension</b>	1.33	1.03 - 1.71	1.01	0.75 - 1.35
<b>Malignancy</b>	1.41	1.09 - 1.82	1.37	1.05 - 1.77
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.33	1.06 - 1.68	1.14	0.88 - 1.48
<b>Peptic ulcer, GERD, reflux disease</b>	1.53	1.15 - 2.04	1.25	0.90 - 1.72
<b>Prior bleeding</b>	1.68	1.14 - 2.48	1.35	0.88 - 2.05
<b>Drug use</b>				
<b>Oral anticoagulants</b>	1.37	1.03 - 1.81	1.31	0.98 - 1.77
<b>Antiplatelet aggregation drug</b>	0.93	0.67 - 1.30	0.88	0.61 - 1.25
<b>Erythropoietin stimulating agents</b>	0.97	0.78 - 1.20	1.00	0.77 - 1.30
<b>Proton pump inhibitors</b>	0.99	0.80 - 1.23	0.87	0.68 - 1.11
<b>NSAID</b>	1.01	0.81 - 1.24	1.00	0.77 - 1.29
<b>Steroids</b>	1.09	0.79 - 1.50	1.07	0.77 - 1.47

†At cohort entry

Abbreviations: LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; GERD: gastroesophageal reflux disease; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs.



**Table 3: Major bleeding hazard ratio for LMWH compared to UFH**

Parameter	Unadjusted HR		Adjusted HR	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin Exposure</b>				
LMWH vs UFH	0.82	0.63 - 1.08	0.83	0.63 - 1.10
<b>Baseline</b>				
Age†	1.00	0.99 - 1.01	1.00	0.99 - 1.01
Sex (Female)	1.07	0.84 - 1.37	1.11	0.87 - 1.43
Incident patient	1.18	0.90 - 1.56	0.84	0.62 - 1.13
Hospitalization in prior year	1.24	0.96 - 1.61	0.99	0.74 - 1.33
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.44	1.13 - 1.84	1.30	0.97 - 1.73
Cerebrovascular disease	1.52	1.02 - 2.27	1.31	0.85 - 2.00
Chronic pulmonary disease	1.14	0.84 - 1.55	0.96	0.69 - 1.34
Cirrhosis or chronic liver disease	1.65	1.02 - 2.67	1.42	0.87 - 2.33
Congestive heart failure	1.24	0.96 - 1.62	0.98	0.73 - 1.33
Diabetes	1.60	1.24 - 2.05	1.45	1.10 - 1.91
Hyperlipidemia	1.03	0.80 - 1.33	0.93	0.69 - 1.27
Hypertension	1.31	0.98 - 1.74	1.02	0.74 - 1.42
Malignancy	1.15	0.84 - 1.57	1.14	0.83 - 1.57
Peripheral vascular disease	1.26	0.96 - 1.65	1.03	0.76 - 1.40
Peptic ulcer, GERD, reflux disease	1.56	1.12 - 2.16	1.30	0.90 - 1.87
Prior bleeding	1.62	1.03 - 2.52	1.29	0.80 - 2.09
<b>Drug use</b>				
Oral anticoagulants	1.12	0.79 - 1.57	1.07	0.75 - 1.54
Antiplatelet aggregation drug	0.95	0.66 - 1.39	0.87	0.58 - 1.30
Erythropoietin stimulating agents	0.94	0.73 - 1.21	1.00	0.74 - 1.34
Proton pump inhibitors	0.98	0.76 - 1.25	0.89	0.67 - 1.17
NSAID	1.02	0.80 - 1.30	0.99	0.74 - 1.32
Steroids	0.93	0.63 - 1.37	0.95	0.64 - 1.42

†At cohort entry

Abbreviations: LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; GERD: gastroesophageal reflux disease; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Table 4: Minor bleeding hazard ratio for LMWH compared to UFH**

Parameter	Unadjusted HR		Adjusted HR	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin Exposure</b>				
LMWH vs UFH	0.96	0.62 - 1.48	1.04	0.68 - 1.61
<b>Baseline</b>				
Age†	1.01	0.99 - 1.03	1.01	0.99 - 1.03
Sex (Female)	1.08	0.72 - 1.61	1.12	0.75 - 1.67
Incident patient	1.19	0.75 - 1.88	0.80	0.48 - 1.33
Hospitalization in prior year	2.19	1.34 - 3.59	1.71	0.98 - 3.00
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.16	0.78 - 1.72	0.83	0.52 - 1.32
Cerebrovascular disease	0.57	0.21 - 1.54	0.41	0.15 - 1.13
Chronic pulmonary disease	2.03	1.31 - 3.13	1.55	0.95 - 2.51
Cirrhosis or chronic liver disease	1.17	0.47 - 2.89	0.95	0.38 - 2.42
Congestive heart failure	1.54	1.02 - 2.34	1.20	0.73 - 1.97
Diabetes	1.34	0.89 - 2.01	1.28	0.82 - 2.00
Hyperlipidemia	0.82	0.55 - 1.22	0.66	0.41 - 1.08
Hypertension	1.60	0.97 - 2.64	1.07	0.60 - 1.91
Malignancy	2.58	1.70 - 3.92	2.28	1.48 - 3.52
Peripheral vascular disease	1.41	0.92 - 2.16	1.32	0.82 - 2.12
Peptic ulcer, GERD, reflux disease	1.42	0.82 - 2.46	1.11	0.62 - 2.00
Prior bleeding	1.86	0.93 - 3.71	1.51	0.75 - 3.07
<b>Drug use</b>				
Oral anticoagulants	1.84	1.13 - 2.97	1.75	1.04 - 2.94
Antiplatelet aggregation drug	0.74	0.37 - 1.46	0.79	0.38 - 1.66
Erythropoietin stimulating agents	1.07	0.72 - 1.59	1.08	0.67 - 1.76
Proton pump inhibitors	0.96	0.64 - 1.45	0.78	0.49 - 1.24
NSAID	1.00	0.67 - 1.48	1.15	0.74 - 1.79
Steroids	1.58	0.94 - 2.68	1.36	0.78 - 2.37

†At cohort entry

Abbreviations: LMWH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; GERD: gastroesophageal reflux disease; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs

## **Chapitre 6. Risque de fractures ostéoporotiques (Article 3)**

**Title: Osteoporotic fracture rates in chronic haemodialysis and effect of heparin exposure:  
a retrospective cohort study**

**Authors:**

Hind Harrak Lazrak<sup>2</sup>, MSc; Emilie René<sup>2</sup>, MSc; Naoual Elftouh<sup>2</sup>, MSc; Jean-Philippe  
Lafrance<sup>1,2,3</sup>, MD MSc

**Affiliations:**

- 1- Service de néphrologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada
- 2- Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada
- 3- Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

**Corresponding Author:**

Jean-Philippe Lafrance

Email: jean-philippe.lafrance@umontreal.ca

**Running Title:** Fracture rates and LMWH impact

Abstract: 271

Manuscript: 2370

## **Abstract**

**Background:** Chronic haemodialysis patients are at a higher risk of fracture compared to the general population. While heparin during dialysis is crucial to avoid thrombosis of the extracorporeal circuit, the association of unfractionated heparin (UFH) and osteoporotic fracture risk has been shown for many years. This association was not as clear for low-molecular-weight heparin (LMWH) based on studies among pregnant women. Our aim was to measure osteoporotic fracture rate among haemodialysis patients and to evaluate the association of LMWH compared to UFH in haemodialysis.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted on data extracted from the RAMQ and Med-Echo databases from January 2007 to March 2013 with patients chronically haemodialyzed in 21 participating units. Incidence rates for each fracture sites were measured per 1000 patient-year (p-y) and their 95% confidence intervals (CI). Osteoporotic fracture risk for a first event with LMWH compared to UFH was estimated using a cox proportional hazard model using demographics, comorbidities and drug use as covariates.

**Results:** 4796 patients undergoing chronic haemodialysis were identified. The incidence rate for all fracture sites was 22.7 /1000 p-y (95% CI: 19.6-26.1) and 12.8 /1000 p-y (95% CI: 10.5-15.4) for hip and femur fractures. We found a similar osteoporotic fracture risk for LMWH compared to UFH (adjusted HR = 1.01; 95%CI: 0.72-1.42). Age and malignancy increased the risk of fracture while cerebrovascular disease decreased fracture risk.

**Conclusion:** Compared to UFH, LMWH did not change the risk of osteoporotic fracture when used for the extracorporeal circuit anticoagulation in chronic haemodialysis.

**Keywords:** Heparin, Low molecular weight; Unfractionated heparin; Osteoporotic fracture; Chronic renal insufficiency; Pharmacoepidemiology.

## **Introduction**

A major fracture is associated with high morbidity and mortality in the general population, especially among elderly.(1-4) The burden of fractures for chronic haemodialysis patients is thought to be even greater. Using data from Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), Tentori et al. observed significantly higher rates of hospitalization and mortality following a bone fracture among haemodialysis patients included in DOPPS compared to the overall population.(5) Not only haemodialysis patients have worse outcomes after a fracture, they are also at a higher risk of bone disease and fracture.(6-10) Bone structure and function in these patients is altered by mineral and endocrine disorders.(11) Heparin plays a central role in preventing thrombosis of the extracorporeal circuit in haemodialysis. However, it was reported in animal models and human studies that heparin can induce osteoporosis.(12-21) The exact mechanism is still under investigation, but few hypotheses have been expressed. One possible reason for heparin-induced osteoporosis would be that heparin decreases the bone density by decreasing the number of osteoblasts and increasing the number of osteoclasts.(22) Another explored option was the interaction between heparin and the system composed of osteoprotegerin (OPG), the receptor activator of nuclear factor kB (RANK), and the receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL), which is essential in bone remodeling.(23-29) It is still unclear if the induction of osteoporosis varied between unfractionated heparin (UFH) and low-molecular-weight heparin (LMWH) and, furthermore, if the use of one form of heparin instead of the other changed the risk of fracture. Since the fracture risk is high among chronic haemodialysis patients and that they are usually chronically exposed to a therapeutic dose of heparin three times weekly during their haemodialysis treatment, a small relative reduction in the fracture risk may translate in the prevention of substantial number of fractures.

The aims of our study were 1) to evaluate fracture rates in a cohort of chronic haemodialysis patients; and 2) to measure the association between the type of heparin (LMWH compared to UFH) and the risk of osteoporotic fractures.

## **Materials and Methods**

### *Study population and data sources*

We used a retrospective cohort study to measure osteoporotic fracture rates and to evaluate the association of osteoporotic fracture risk and exposure to LMWH compared to UFH among prevalent and incident chronic haemodialysis patients. Data were obtained from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ), a provincial single-payer health insurance plan provided to all residents of the Province of Québec, Canada. The plan covers medical and hospital services. All medical visits, diagnostic codes (using International Classification of Diseases – ICD), medical procedures during in- and outpatient encounters, and hospital discharge summaries (Med-Echo) are provided in this administrative database. The Med-Echo database holds details on hospital stay, including the date of admission and discharge, primary and secondary diagnoses, and the procedures performed. The provincial drug plan covers all individuals aged 65 years and older, individuals on welfare and workers not insured by a private insurance company. Exposure to heparin during haemodialysis is not recorded in the RAMQ drug plan and was collected at each of the 21 participating haemodialysis units in the province of Quebec. The list of participating centers is provided in the supplementary appendix.

### *Study cohort*

We built a cohort of both prevalent and incident adult patients on maintenance haemodialysis between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013 identified in the RAMQ database. To be included, patients could not have a prior kidney transplant and should have at least 90 days of

follow-up after haemodialysis initiation. The first haemodialysis date respecting the inclusion criteria was defined as the cohort entry date. However, follow-up began only when a patient was exposed to one form of heparin for at least 3 months after cohort entry (index date). End of follow-up corresponded to the date of kidney transplant, switch to peritoneal dialysis or home dialysis, switched heparin form or with unknown heparin exposure status, end of study or death, whichever occurred first.

#### *Exposure definition*

Anticoagulant administration is part of the haemodialysis session and is performed in hospital. Therefore, the type of heparin received by the patient is not available in the RAMQ drug plan database. Each patient was assigned to the heparin regimen that corresponded to the unit's common protocol. We collected the type of heparin used (tinzaparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, or UFH) for each center between January 1st, 2007 and March 31st, 2013. Any protocol changes were recorded allowing for switch between heparin regimen through the study period. More than one change of heparin could be recorded for each haemodialysis center, however transition periods from one heparin to another were removed from the analysis. Patients' exposure status depended on the center where they were receiving haemodialysis.

#### *Outcome definition*

We used a validated algorithm published by Jean et al.(30) to identify incident osteoporotic fracture events during patients' follow-up time, using a combination of physician claims and ICD-10 codes. Briefly, the algorithm identifies incident fractures through two ways: 1) a physician claim that is specific to fracture treatment: closed reduction, open reduction or immobilization; 2) a billing code for a medical visit with an osteoporotic surgeon combined with some specific ICD-10 diagnostic codes and another claim for a principal visit (emergency

physician or general practitioner) with some specific ICD-10 diagnostic codes. The list of billing claim codes and ICD-9/ICD-10 codes provided in supplementary tables S1 and S2. A total of 12 osteoporotic fracture sites and one unspecified osteoporotic fracture site categories were evaluated in our cohort. Only the first fracture was considered for each patient.

### *Covariates*

Covariates were evaluated at the index date and included: age, gender, follow-up time, vintage time (time undergoing chronic haemodialysis for prevalent patients), hospitalization in prior year, comorbidities in the two years prior to index date, and drug use in the six months prior to the index date (see Table 1 for more details).

### *Statistical analysis*

Mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) were used to describe baseline data where appropriate. Comorbidities are presented as frequency and proportions (%). Incidence rates for outcomes were calculated by dividing the number of events (total osteoporotic fractures or osteoporotic fractures by site) by the total patient-years (p-y) of follow-up. 95% confidence intervals (CI) for rates were calculated using a Poisson distribution (inversed gamma formula).

The hazard ratio (HR) for the first fracture per patient was estimated using a cox proportional hazard model. It was adjusted for all the comorbidities presented in Table 1. All analyses were done using SAS 9.4 (Cary, North Carolina).

### *Sensitivity analysis*

LMWH differ from one another and their effect on bone metabolism could vary. We conducted the analyses using the same method but separating tinzaparin periods from dalteparin (UFH was



kept as the reference group). Finally, we performed an additional analysis including only incident patients from our cohort.

### *Ethical considerations*

This study was approved by the Government of Québec ethics committee (*Commission d'accès à l'information*) and all hospitals ethics committees. Informed consent was waived.

### **Results**

A total of 4796 incident and prevalent patients on maintenance haemodialysis were identified between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013. Median follow-up time was 1.95 years (IQR: 0.87 – 3.68) for the total cohort, with incident patients representing 68.9% of the patients. The mean age after three months of exposure was  $67.0 \pm 14.0$  years and women represented 39.7%. LMWH patients represented 30% of the cohort. When comparing the proportion of patients receiving LMWH and UFH by year of cohort entry, 22% of patients were receiving LMWH between 2007 and 2009. In 2010, 35% of the patients were receiving LMWH and 50% of patients entering in the cohort in 2011-2012 were receiving LMWH. Patients' characteristics were overall similar (Table 1). However, patients in the LMWH group were older, were more incident than prevalent, had more hypertension, less history of parathyroidectomy and slightly different prescription drugs.

The incidence rate for a first fracture, when all sites were combined, was 22.7 /1000 p-y (95% CI: 19.6-26.1) with hip and femur fractures being the most common with a rate of 12.8 /1000 p-y (95% CI: 10.5-15.4). Rates of first fracture for all included sites are provided in Table 2. Fracture rates were similar for both LMWH and UFH groups.

Using a multivariable model, the fracture risk was also similar for LMWH compared to UFH (HR=1.01; 95%CI: 0.72-1.42). However, older age (HR=1.02; 95% CI: 1.01-1.04) and

malignancy (HR=1.50; 95% CI: 1.07-2.10) were associated with a higher risk of fracture.

Cerebrovascular disease was associated with a lower risk of fracture (HR=0.46; 95% CI: 0.24-0.89). Detailed results are presented in Table 3.

### *Sensitivity analysis*

When comparing single LMWH agent to UFH, neither tinzaparin (HR= 0.94; 95% CI: 0.66-1.34) nor dalteparin (HR= 2.35; 95% CI: 0.91-6.03) were associated with a different fracture risk than UFH. In the second sensitivity analysis where only incident patients were included, the fracture risk remained similar when comparing LMWH to UFH (HR= 0.89; 95% CI: 0.58-1.38).

### **Discussion**

In this retrospective cohort, we evaluated the incidence rate of osteoporotic fractures among chronic haemodialysis patients. We also estimated the risk of fracture associated with LMWH and differentiating between tinzaparin and dalteparin. Regardless of the type of LMWH administered, there was no difference in fracture risk compared to UFH.

Fracture rates from our cohort are consistent with rates presented by Jadoul et al. from the second phase of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II) which includes data from 12 countries.(8) The authors reported a total incidence rate for any fracture of 25.6 events /1000 p-y (95%CI: 24.4-27.0) and 8.9 events /1000 p-y (95% CI: 8.4-9.4) for hip fracture. Both our results and results from DOPPS II show higher fracture incidence rates compared to the general population that showed hip fracture rates varying between 1 and 5 events /1000 p-y(31). Our results show no fracture risk difference with LMWH compared to UFH among chronic haemodialysis patients. Case reports and studies reporting an association between UFH and osteoporosis and osteoporotic fractures have been discussed for more than 50 years,(12) but most data are from pregnant women using long term heparin to prevent pregnancy loss.(32, 33) Even

in this population, the association of LMWH and osteoporosis remains controversial.(34, 35) The proposed mechanism to explain the reduction of osteoporosis associated with LMWH is the following: While both LMWH and UFH decrease osteoblast count, UFH would trigger a higher increase of osteoclast surface and a greater loss of calcium than LMWH.(22, 36)

In our cohort, age was associated with an increased risk of fracture. In a recent study by Wagner et al.(37) using data from the US Renal Data System (USRDS), reported that white patients aged 65 years or more undergoing haemodialysis had higher fracture rates compared to other age groups. We also observed an increased risk of fracture associated with malignancy. Multiple studies reported higher risk of fracture among patients with bone cancer, multiple myeloma, metastases to the bone and organs other than the bone, liver, gall bladder, pancreas, breast and other forms of cancer.(38-42) This increased risk could be explained by multiple factors like cancer treatments used(43-45), infiltration of cancer in bone tissue, a result of the systemic inflammation or parathyroid activity.(46) Our data showed a lower risk of fracture for patients with a history of cerebrovascular disease. However, previous studies found no association between cerebrovascular disease and risk of fracture, or reported an increased risk.(47-50) Why this result differs from previous studies remains unknown. A possible explanation could be that patients with cerebrovascular disease receive more intensive care with better control of fracture risk factors than patients without cerebrovascular disease.(49) Further studies on this topic are needed to clarify this association.

To our knowledge, this is the first study evaluating the risk of fracture associated with LMWH compared to UFH among chronic haemodialysis patients. Multiple studies reported on the risk of fracture in haemodialysis patients, or on heparin-induced osteoporosis, but none studied the association between type of heparin and the risk of fracture in the haemodialysis setting. Our

study has several strengths. Outcomes were evaluated on large scale in this multicenter cohort study. The universal provincial health care insurance allowed including all eligible patients undergoing haemodialysis in participating units, limiting selection bias. Multiple covariates, including drug exposure, were collected from RAMQ and Med-echo and included in the analyses, and therefore minimizing confounding. Finally, we used a validated algorithm to identify osteoporotic fractures in the cohort. This algorithm was specifically designed for RAMQ data and showed an overall high sensitivity and positive predictive value.

Our study has some limitations. Exposure data was collected at the facility level and patients were attributed their exposure status based on the facility where they received haemodialysis treatment, introducing a potential misclassification bias. The proportion of patients who were not receiving the standard heparin regimen was not available. Since we excluded transition period, this proportion is thought to be small. Nevertheless, this bias should not be different between LMWH and UFH. Moreover, individual dosage was not available, limiting this adjustment in the analysis. Despite the validated algorithm to identify fracture events, some fractures may have been missed, especially for vertebral, sacral and coccyx fracture sites that had the lowest sensitivities. The algorithm was independent from the exposure status and should not influence the risk association. While we included numerous relevant covariables in our model, residual confounding is possible. Finally, only a small portion of patients were exposed to dalteparin, limiting the interpretation of the results for this specific agent.

In conclusion, our large retrospective cohort study showed that LMWH is not associated with a different risk of osteoporotic fracture than UFH among chronic haemodialysis patients when used for the extracorporeal circuit anticoagulation. Extracorporeal circuit anticoagulation during

a haemodialysis session is mandatory, and ensuring that the increasing use of LMWH does not modify the risk of fractures is crucial.

### **Acknowledgments**

We would like to thank all our collaborators in the participating centers who made exposure data collection, and this study, possible in their respective haemodialysis units. Dr. Pierre Cartier, Dr. Karine Tousignant, Dr. Carole Pichette, Dr. Gérard Désaulniers, Dr. Jean Proulx, Dr. Sacha Deserres, Dr. Paul Montambault, Dr. Jean-François Cailhier, Dr. George Soltys, Dr. Damien Bélisle, Dr. Marc Ghannoum, Dr. Jean-Philippe Rioux, Dr. Sylvain Brunet, Dr. Marie-Josée Dion, Dr. Paul Barré, Dr. Simon Desmeules

**Disclosures:** All authors have no conflict of interest to report. The results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract form.

**Funding:** None

### **References**

1. White BL, Fisher WD, Laurin CA: Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *J Bone Joint Surg Am*, 69: 1335-1340, 1987
2. Riggs BL, Melton LJ, 3rd: The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*, 327: 620-627, 1992
3. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA: Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*, 307: 1248-1250, 1993
4. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR: Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*, 156: 1521-1525, 1996
5. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, Pisoni RL: High rates of death and hospitalization follow bone fracture among haemodialysis patients. *Kidney Int*, 85: 166-173, 2014
6. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I: Increased risk of hip fracture among Japanese haemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*, 31: 315-321, 2013
7. Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 36: 1115-1121, 2000
8. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL: Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among

- haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*, 70: 1358-1366, 2006
9. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 58: 396-399, 2000
  10. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C: Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*, 288: 3014-3018, 2002
  11. Eckardt KU KB: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement: S1-130*, 2009
  12. Griffith GC, Nichols G, Jr., Asher JD, Flanagan B: Heparin Osteoporosis. *JAMA*, 193: 91-94, 1965
  13. Jaffe MD, Willis PW, 3rd: Multiple Fractures Associated with Long-Term Sodium Heparin Therapy. *JAMA*, 193: 158-160, 1965
  14. Miller WE, DeWolfe VG: Osteoporosis resulting from heparin therapy. Report of a case. *Cleve Clin Q*, 33: 31-34, 1966
  15. Squires JW, Pinch LW: Heparin-induced spinal fractures. *JAMA*, 241: 2417-2418, 1979
  16. Rupp WM, McCarthy HB, Rohde TD, Blackshear PJ, Goldenberg FJ, Buchwald H: Risk of osteoporosis in patients treated with long-term intravenous heparin therapy. *Curr Surg*, 39: 419-422, 1982
  17. Murphy MS, John PR, Mayer AD, Buckels JA, Kelly DA: Heparin therapy and bone fractures. *Lancet*, 340: 1098, 1992
  18. Dahlman TC: Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol*, 168: 1265-1270, 1993
  19. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, Baron AE, Barton PL: A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol*, 170: 862-869, 1994
  20. Dahlman TC, Sjoberg HE, Ringertz H: Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 170: 1315-1320, 1994
  21. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C: Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost*, 71: 7-11, 1994
  22. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, Shaughnessy SG: Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*, 88: 1314-1320, 1996
  23. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89: 309-319, 1997

24. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ: Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93: 165-176, 1998
25. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H: Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun*, 247: 610-615, 1998
26. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*, 12: 1260-1268, 1998
27. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM: Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today*, 21: 495-502, 2000
28. Hofbauer LC, Schoppet M: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 292: 490-495, 2004
29. Klejna K, Naumnik B, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M: Effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on OPG, sRANKL, and von Willebrand factor concentrations during haemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 20: 433-441, 2014
30. Jean S, Candas B, Belzile E, Morin S, Bessette L, Dodin S, Brown JP: Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int*, 23: 483-501, 2012
31. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, Epidemiology IOFWGo, Quality of L: A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*, 23: 2239-2256, 2012
32. Hellgren M, Nygard EB: Long-term therapy with subcutaneous heparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 13: 76-89, 1982
33. de Swiet M, Ward PD, Fidler J, Horsman A, Katz D, Letsky E, Peacock M, Wise PH: Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralization. *Br J Obstet Gynaecol*, 90: 1129-1134, 1983
34. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR: Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus*, 11: 680-682, 2002
35. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ: Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*, 19: 3-12, 2010
36. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, Andrew M, Young E, Shaughnessy SG: A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood*, 89: 3236-3242, 1997
37. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, Sunday S, Mathew AT, Fishbane S: Increased bone fractures among elderly United States haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 29: 146-151, 2014
38. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Fracture risk in patients with different types of cancer. *Acta Oncol*, 48: 105-115, 2009
39. Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, Val F, Martin B, Riancho JA: Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int*, 16: 707-711, 2005

40. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T: A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer*, 79: 1179-1181, 1999
41. Brown SA, Guise TA: Cancer-associated bone disease. *Curr Osteoporos Rep*, 5: 120-127, 2007
42. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 12: 6243s-6249s, 2006
43. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG: Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev*, 29: 471-488, 2003
44. van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ: The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev*, 26: 363-376, 2000
45. Theriault RL: Pathophysiology and implications of cancer treatment-induced bone loss. *Oncology (Williston Park)*, 18: 11-15, 2004
46. Yoshida A, Nakamura Y, Shimizu A, Harada M, Kameda Y, Nagano A, Inaba M, Asaga T: Significance of the parathyroid hormone-related protein expression in breast carcinoma. *Breast Cancer*, 7: 215-220, 2000
47. Dennis MS, Lo KM, McDowall M, West T: Fractures after stroke: frequency, types, and associations. *Stroke*, 33: 728-734, 2002
48. Luan L, Li R, Wang Z, Hou X, Gu W, Wang X, Yan S, Xu D: Stroke increases the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 27: 3149-3154, 2016
49. Huo K, Hashim SI, Yong KL, Su H, Qu QM: Impact and risk factors of post-stroke bone fracture. *World J Exp Med*, 6: 1-8, 2016
50. Fisher A, Srikusalanukul W, Davis M, Smith P: Poststroke hip fracture: prevalence, clinical characteristics, mineral-bone metabolism, outcomes, and gaps in prevention. *Stroke Res Treat*, 2013: 641943, 2013



Table 1: Characteristics of patients receiving LMWH compared to UFH in haemodialysis

Covariates	LMWH		UFH		P-value
	n=1426	%	n=3370	%	
<b>Baseline</b>					
Age* (years) ±SD	67.88 ± 13.7		66.57 ± 14.2		0.003
Sex (Female)	589	41.3	1316	39.1	0.14
Haemodialysis incidence	1090	76.4	2215	65.7	<0.0001
Hospitalization in prior year	1117	78.3	2678	79.5	0.38
<b>Comorbidities‡</b>					
Cardiovascular disease	757	53.1	1836	54.5	0.38
Cerebrovascular disease	121	8.5	315	9.4	0.34
Chronic pulmonary disease	324	22.7	711	21.1	0.21
Chronic liver disease	72	5.1	213	6.3	0.09
Congestive heart failure	473	33.2	1051	31.2	0.18
Diabetes	796	55.8	1823	54.1	0.27
Hyperlipidemia	876	61.4	2132	63.3	0.23
Hypertension	1169	82.0	2614	77.6	0.001
Malignancy	289	20.3	679	20.2	0.93
Peripheral vascular disease	407	28.5	992	29.4	0.53
Rheumatoid arthritis	22	1.5	66	2.0	0.33
Osteoporosis	92	6.5	205	6.1	0.63
Parathyroidectomy	0	0.0	10	0.3	0.04
Prior fracture	34	2.4	100	3.0	0.26
<b>Drug use†</b>					
NSAIDs	743	52.1	1763	52.3	0.89
Steroids	212	14.9	565	16.8	0.10
Calcium	872	61.2	2121	62.9	0.24
Vitamin D	801	56.2	1750	51.9	0.01
Phosphorus chelating agents	914	64.1	2249	66.7	0.08
Cinacalcet	14	1.0	18	0.5	0.08

\* At index date

‡ At index date in the two years prior

† At index date in the six months prior

Abbreviations: SD, Standard deviation; NSAID, Non-steroidal anti-inflammation drugs; LMWH, Low Molecular Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin

Table 2: Incidence rates for the first fracture by site (per 1000 person-year)

Site	All	LMWH	UFH
	Rate (95%CI)	Rate (95%CI)	Rate (95%CI)
All Sites	22.7 (19.6-26.1)	22.5 (16.5- 29.9)	22.7 (19.2-26.7)
Ankle	1.5 (0.8-2.6)	1.4 (0.3-4.1)	1.5 (0.7-2.8)
Hip and Femur	12.8 (10.5-15.4)	14.7 (10.0-20.8)	12.1 (9.6-15.1)
Foot	0.5 (0.1-1.2)	<i>n/a</i>	0.6 (0.2-1.6)
Forearm fracture	1.5 (0.8-2.6)	1.4 (0.3-4.1)	1.5 (0.7-2.8)
Humerus	0.8 (0.3-1.7)	1.4 (0.3-4.1)	0.6 (0.2-1.6)
Knee	0.7 (0.3-1.5)	0.9 (0.1-3.4)	0.6 (0.2-1.6)
Pelvis	0.8 (0.3-1.7)	0.5 (0.0-2.6)	0.9 (0.3-2.0)
Shoulder fracture	0.7 (0.3-1.5)	0.5 (0.0-2.6)	0.8 (0.2-1.8)
Spine	0.8 (0.3-1.7)	<i>n/a</i>	1.1 (0.4-2.2)
Tibia	0.5 (0.1-1.2)	<i>n/a</i>	0.6 (0.2-1.6)
Upper limb	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>	<i>n/a</i>
Wrist	1.3 (0.6-2.3)	1.4 (0.3-4.1)	1.2 (0.5-2.4)
Unspecified	0.5 (0.1-1.2)	<i>n/a</i>	0.6 (0.2-1.6)

Abbreviations: LMWH, Low Molecular Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin; CI, Confidence interval

Table 3: Estimated risk of osteoporotic fracture associated with LMWH in haemodialysis

<b>Variables</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR (95% CI)</b>
<b>Baseline</b>		
<b>Heparin Exposure LMWH (vs UFH)</b>	1.00 (0.72 - 1.39)	1.01 (0.72 - 1.42)
<b>Age (per year)</b>	1.02 (1.01 - 1.04)	1.02 (1.01 - 1.04)
<b>Male (vs female)</b>	1.24 (0.94 - 1.65)	1.21 (0.90 - 1.62)
<b>Incident patients (vs prevalent)</b>	0.89 (0.67 - 1.20)	0.84 (0.61 - 1.16)
<b>Hospitalization in prior year</b>	1.11 (0.79 - 1.55)	1.14 (0.77 - 1.70)
<b>Comorbidities</b>		
<b>Cardiovascular disease</b>	1.14 (0.85 - 1.51)	0.91 (0.65 - 1.28)
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.58 (0.30 - 1.09)	0.46 (0.24 - 0.89)
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.30 (0.93 - 1.82)	1.20 (0.84 - 1.71)
<b>Chronic liver disease</b>	1.10 (0.60 - 2.02)	1.25 (0.67 - 2.31)
<b>Congestive heart failure</b>	1.34 (1.00 - 1.81)	1.24 (0.88 - 1.75)
<b>Diabetes</b>	1.20 (0.90 - 1.60)	1.25 (0.92 - 1.72)
<b>Hyperlipidemia</b>	1.22 (0.90 - 1.66)	1.16 (0.82 - 1.65)
<b>Hypertension</b>	0.96 (0.69 - 1.34)	0.75 (0.51 - 1.11)
<b>Malignancy</b>	1.53 (1.10 - 2.12)	1.50 (1.07 - 2.10)
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.29 (0.95 - 1.75)	1.29 (0.92 - 1.81)
<b>Rheumatoid arthritis</b>	1.73 (0.71 - 4.21)	1.51 (0.61 - 3.75)
<b>Osteoporosis</b>	1.48 (0.87 - 2.51)	1.20 (0.69 - 2.09)
<b>Prior fracture</b>	1.57 (0.77 - 3.18)	1.33 (0.64 - 2.76)
<b>Drug use 6 months prior</b>		
<b>NSAID</b>	1.03 (0.77 - 1.37)	0.87 (0.63 - 1.20)
<b>Steroids</b>	1.04 (0.70 - 1.54)	0.97 (0.64 - 1.46)
<b>Calcium</b>	1.04 (0.77 - 1.41)	1.07 (0.62 - 1.85)
<b>Vitamin D</b>	1.32 (0.99 - 1.77)	1.37 (0.98 - 1.92)
<b>Phosphorus chelating agents</b>	0.96 (0.70 - 1.30)	0.71 (0.41 - 1.26)
<b>Cinacalcet</b>	0.53 (0.07 - 3.80)	0.62 (0.09 - 4.47)

Abbreviations: HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval; NSAID, Non-steroidal anti-inflammatory drugs; LMWH, Low Molecular Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin

## **Chapitre 7. Risque d'infection (Article 4)**

**Title: Association of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin and the risk of dialysis-related infection and septicemia among hemodialysis patients**

**Authors:**

Hind Harrak Lazrak<sup>2</sup>, MSc; Émilie René<sup>2</sup>, MSc; Naoual Elftouh<sup>2</sup>, MSc; Jean-Philippe Lafrance<sup>1,2,3</sup>, MD MSc

**Affiliations:**

- 1- Service de néphrologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada
- 2- Centre de recherche Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, Canada
- 3- Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

**Corresponding Author:**

Jean-Philippe Lafrance

Email: jean-philippe.lafrance@umontreal.ca

**Running Title:** LMWH infection risk in hemodialysis

Abstract: 246

Manuscript: 2570

**Background:** Hemodialysis patients have a higher risk of infection compared to the general population. The administration of low molecular weight heparin (LMWH) for the extracorporeal circuit anticoagulation requires less manipulation in comparison with unfractionated heparin (UFH), which may result in a reduced bacterial contamination. The aim of this study is to evaluate the association between the use of LMWH and dialysis-related infection (DRI) and septicemia compared to UFH among chronic hemodialysis patients.

**Design, setting, participants, and measurements:** We conducted a retrospective cohort study of 5322 adult chronic hemodialysis patients (prevalent and incident) using an administrative database in Quebec, Canada. Hospitalizations due to DRI or septicemia were identified using ICD-10 codes. Patients' exposure to LMWH or UFH was determined at the facility level. Infection rates were calculated as person-year and risk of infection was estimated using Cox proportional hazard ratios (HR) and 95% confidence interval adjusting for demographics, prior hospitalizations, comorbidities and steroids use.

**Results:** The incidence rate of hospitalizations for DRI and septicemia was 44 / 1000 patient-year. From the total cohort, 42.1% of patients were exposed to LMWH. Compared to UFH, LMWH was associated with a statistically significant decrease of infection risk (HR=0.79, 95%CI: 0.64-0.96). Moreover, younger age (HR=0.99, 95%CI: 0.98-1.00), hospitalization in prior year (HR=1.29, 95%CI: 1.03-1.61), chronic pulmonary disease (HR=1.39, 95%CI: 1.10-1.74) and diabetes (HR=1.27, 95%CI: 1.04-1.54) increased the infection risk among chronic hemodialysis patients.

**Conclusion:** Among hemodialysis patients, LMWH use decreased the risk of hospitalization for DRI and septicemia compared to UFH.

## **Introduction**

In 2014, mortality rates for patients in dialysis decreased by 26%. Despite this positive trend and all the efforts, these patients have a higher mortality rate compared to the general population. In the 2016 USRDS annual report, it was reported that dialysis patients have a shorter life expectancy compared to their counterparts without end-stage renal disease.<sup>1</sup> In the same report, infections were the second leading cause of mortality among dialysis patients, after cardiovascular events.<sup>1</sup> Infections are a frequent cause of hospitalization and represent a burden on the health care system.<sup>2-4</sup> An impaired immune system due partly to uremia<sup>5,6</sup>, comorbidities such as diabetes<sup>7</sup> and the use of foreign object to access the bloodstream<sup>8</sup> are known risk factors associated with an increased risk of infection in the dialysis population.

Anticoagulation of the extracorporeal circuit (ECC) in hemodialysis is mandatory to avoid blood clot formation that would in turn reduce hemodialysis efficiency, increase patients' blood loss, increase the need to change circuit components more often, and increase treatment cost.<sup>9,10</sup> The administration of low molecular weight heparin (LMWH) for the ECC anticoagulation requires less manipulations in comparison with unfractionated heparin (UFH). LMWH administration requires a single injection from a pre-filled syringe with the exact dose needed for each patient.

As for UFH, it generally requires a bolus injection followed by a continuous perfusion.

Moreover, the needed dose is taken from a multi-dose vial that could be used multiple time. This higher numbers of manipulations that inherently comes with the use of UFH for the ECC anticoagulation could potentially result in an increase bacterial contamination.

The aim of this study is to evaluate the association between the use of LMWH compared to UFH for the ECC anticoagulation and dialysis-related infection (DRI) and septicemia among chronic hemodialysis patients.

## **Materials and Methods**

### *Study population and data sources*

We conducted a retrospective cohort study to assess the association of LMWH compared to UFH and DRI and septicemia among prevalent and incident chronic hemodialysis patients. Study data were obtained from the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). This provincial single-payer health insurance plan provided to all residents of the Province of Québec, covers medical and hospital services. Information on all medical visits, diagnostic codes (using *International Classification of Diseases – ICD*), medical procedures during in- and outpatient encounters, and hospital discharge summaries (Med-Echo) are provided by this administrative database. Details on the date of admission and discharge, primary and secondary diagnoses, and the procedures performed during the hospital stay are provided by the Med-Echo database. Moreover, the provincial drug plan covers all individuals aged 65 years and older, individuals on welfare and workers not insured by a private insurance company. Exposure to heparin is not recorded in the RAMQ drug plan and was collected at each of the 21 participating hemodialysis units in the province of Quebec. The list of participating centers is provided in the supplementary appendix.

### *Study cohort*

We built a cohort of incident and prevalent adult patients on maintenance hemodialysis between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013 identified in the RAMQ database. Included patients could not have a prior kidney transplant and should have at least 90 days of follow-up after hemodialysis initiation. We restricted the cohort to patients who had started dialysis after January 1<sup>st</sup>, 2001 to calculate vintage years (data prior to 2001 was not available to us). The first hemodialysis code respecting the inclusion criteria was defined as the cohort entry date. For

patients who initiated dialysis prior to January 1<sup>st</sup>, 2007 (prevalent patients), this later date was retained as the cohort entry date. End of follow-up corresponded to the date of kidney transplant, switch to peritoneal or home dialysis, end of study or death; whichever occurred first. Only patients receiving hemodialysis in one of our participating centers were kept.

#### *Exposure definition*

Heparin use as an extracorporeal anticoagulant during hemodialysis was defined at the center level. Heparin was administered in-hospital at every session, therefore, exposure status could not be retrieved through the RAMQ drug plan. Each patient was assigned an exposure status based on the center where they were treated and the protocol in place at that time. The type of heparin (tinzaparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin or unfractionated heparin) was collected at the center level between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013. We recorded any changes in their respective protocols allowing for switch of heparin through the study period. A center could switch heparin for an unlimited number of times; however, transition periods from one heparin to another were removed from the analysis since we could not segregate which form of heparin each patient received. Patients' exposure status depended on the center where and when they were receiving hemodialysis.

#### *Outcome definition*

All admissions for DRI or septicemia as a primary diagnosis on the discharge sheet during the study period were identified through the ICD-9 and ICD-10 codes (See Supplementary appendix for list of codes and their definition). Only the first event that occurred during the patient's follow-up time was kept. Events were then categorized as being a DRI (T827, T857) or septicemia (A40, A41, O85, A021, A227, A267, A327, A392, A393, A394, A427, B377, R572).



### *Covariates*

Covariates were evaluated in the two years prior to cohort entry date and included age, gender, follow-up time, hospitalization in prior year, comorbidities, and steroid prescription in the six months prior to cohort entry (see Table 1 for more details).

### *Statistical analysis*

Mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) were used to describe baseline data where appropriate. Comorbidities were presented as counts and percentages.

Outcome incidence rates were calculated by dividing the number of events (DRI, septicemia, or both) by the total patient-years (p-y) of follow-up and were presented as incidence rate per 1000 p-y. 95% confidence intervals (CI) for rates were calculated using a Poisson distribution (inversed gamma formula).

A time-dependent cox proportional hazard model was used to estimate the hazard ratio (HR) for the first event of each outcome. It was adjusted for all the variables presented in Table 1. All analyses were done using SAS 9.4 (Cary, North Carolina).

### *Sensitivity analysis*

The association of tinzaparin and dalteparin with infection risk was estimated separately to consider the pharmacokinetic differences between the different LMWH types. Also, we considered the association of LMWH and infection risk by restricting the analysis to only incident patients in the cohort.

### *Ethical considerations*

This study was approved by the Government of Québec ethics committee (*Commission d'accès à l'information*) and all hospitals ethics' committees. Informed consent was waived.

## Results

Our cohort was formed of 5322 incident and prevalent patients on maintenance hemodialysis between January 1<sup>st</sup>, 2007 and March 31<sup>st</sup>, 2013. These patients had a total of 6012 first exposure periods to LMWH AND UFH (patients could be exposed to more than one form of heparin) with a Median follow-up time of 2.1 years (IQR: 0.9 – 3.9) and 70.7% were incident patients. The mean age at cohort entry was  $66.4 \pm 14.0$  years with women representing 39.4% of all patients. The proportion of patients receiving LMWH increased gradually during the study period. Patients under LMWH represented 30.1% in 2007, 41.8% in 2010 and 52.2% in 2013. Overall, patients' characteristics were similar between both groups (Table 1). Compared to patients receiving UFH, LMWH group had a higher proportion of incident patients, less hospitalizations in the prior year and slightly less patients with a history of cardiovascular disease.

The incidence rate for DRI combined with septicemia was 44 /1000 p-y (95% CI: 41-48). Our cohort had an incidence rate for DRI of 24 /1000 p-y (95% CI: 21-27), and 22 /1000 p-y (95% CI: 19-25) for septicemia.

Estimated with a multivariable model and combining DRI and septicemia, infection risk was significantly lower with LMWH compared to UFH (HR= 0.79; 95% CI: 0.64-0.96). Infection risk increased with lower age (HR= 0.99; 95% CI: 0.98-1.00), a hospitalization in the previous year (HR= 1.29; 95% CI: 1.03-1.61), chronic pulmonary disease (HR= 1.39; 95% CI: 1.10-1.74) and diabetes (HR= 1.27; 95% CI: 1.04-1.54) (Table 2). When considering septicemia only, there is no infection risk difference between LMWH and UFH (HR= 0.94; 95% CI :0.71-1.24). A lower risk of infection was observed for women (HR= 0.74; 95% CI: 0.56-0.96) and incident patients (HR= 0.68; 95% CI: 0.51-0.91). The risk of septicemia was higher for chronic pulmonary disease (HR= 1.64; 95% CI: 1.21-2.22), cirrhosis or chronic liver disease (HR= 1.64;

95% CI: 1.03-2.59), diabetes (HR= 1.52; 95% CI: 1.14-2.03) and steroids use (HR= 1.63; 95% CI: 1.16-2.31). The evaluation of DRI risk showed a decreased risk for patients under LMWH compared to UFH (HR= 0.68; 95% CI: 0.50-0.88). DRI risk was lower with age (HR= 0.99; 95% CI: 0.98-1.00) and higher for incident patients (HR= 1.84; 95% CI: 1.36-2.48).

### *Sensitivity analysis*

Compared to UFH, dalteparin (n=366; 6.1%) did not change the risk of septicemia (HR= 1.53; 95% CI: 0.52-4.49), DRI (HR= 1.53; 95% CI: 0.59-4.01) and both (HR= 1.60; 95% CI: 0.78-3.30). The use of tinzaparin (n=1873; 31.2%) showed, compared to UFH, a decreased risk of DRI and septicemia (HR= 0.75; 95% CI: 0.61-0.93), DRI alone (HR= 0.63; 95% CI: 0.47-0.84) and no change for risk of septicemia (HR= 0.92; 95% CI: 0.69-1.22). We did not have patients exposed to the other forms of LMWH and could not evaluate them individually.

When only incident patients were included in the analyses, similar results were found. The risk of DRI and septicemia was lower with LMWH compared to UFH (HR= 0.77; 95% CI: 0.60-0.99). A decrease risk of DRI only was also observed (HR= 0.71; 95% CI: 0.51-0.99) and there was risk difference for septicemia between patients receiving LMWH or UFH (HR= 0.81; 95% CI: 0.56-1.18).

### **Discussion**

To our knowledge, this is the first study that evaluated the risk of infection associated with heparin in hemodialysis. In this retrospective cohort of chronic hemodialysis patients, we estimated the incidence rate of DRI and septicemia combined and separately. We also estimated the infection risk associated with LMWH regardless of the type and differentiating between tinzaparin and dalteparin. Compared to UFH, infection risk was lower with LMWH. When

LMWH were taken separately, infection risk remained lower with tinzaparin while there was no difference with dalteparin.

Infection incidence rates vary from a study to another based on the population, age, and definition used to identify infections. Between 1999 and 2000, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) reported incidence rates for vascular access-related infection varying between 10 and 80 /1000 p-y and 10 to 40 /1000 p-y for septicemia.<sup>3</sup> For the years 2013-2014, the USRDS annual report published an adjusted hospitalization incidence rate for vascular access infection of 40 /1000 p-y.<sup>1</sup> Our reported incidence rates are within the same range as what was previously reported in other studies. Moreover, both our results and previously published incidence rates for septicemia show a higher incidence of hospitalization for septicemia among patients on chronic hemodialysis compared to the general population. A report published by the National Center for Health statistics (NCHS) in the U.S showed an incidence rate of 24.0 per 10,000 population in 2008 for sepsis hospitalization.<sup>11</sup>

Our study showed a decreased risk of combined DRI and septicemia of 21% when patients used LMWH compared to UFH. The effect seems to be driven mostly by the reduction of DRI (by 34%), as we were not able to show a difference in risk of septicemia between LMWH and UFH. Tinzaparin showed similar results when compared to UFH. This was expected as tinzaparin was the most used LMWH in our cohort. For dalteparin, there was no difference in infection risk when compared to UFH. However, because of the small sample size, confidence intervals were very large and these results should be interpreted with caution.

Analyses restricted to incident patients showed similar trends for DRI, septicemia and DRI combined with septicemia as the main analyses.

Additionally, younger age, hospitalization in the previous year, chronic pulmonary disease and diabetes were associated with an increased risk of DRI and septicemia in our cohort. Consistent with the literature, being older seemed to decrease the risk of infection.<sup>12</sup> One hypothesis would be lower colonization rates of the skin among elderly.<sup>13-15</sup> Hemodialysis patients have a compromised immune system putting them more at risk of being infected especially in an environment like hospitals. Multiple studies identified a hospitalization in the previous year as a risk factor for infection among chronic hemodialysis patients.<sup>16-19</sup> Pulmonary disease was identified as a risk factor by Dalrymple et al<sup>4</sup> using the USRDS data as well as Foley et al.<sup>20</sup> Diabetes is also a known factor for infection in hemodialysis.<sup>21-23</sup>

Risk factors associated with a higher risk of DRI alone were lower age and incident patients. Incident patients will most likely start their dialysis using a catheter which is known to increase the risk of infection in dialysis.<sup>21</sup>

In our cohort, being a woman lowered the risk of septicemia. This finding is consistent with previously published studies.<sup>24,25</sup> Incident patients seem at a lower risk of septicemia. The ICD-9/ ICD-10 definitions of DRI require the presence of a foreign object in the patients' body. However, patients with a native fistula would not have any foreign object and if an infection is developed it would not be classified as a DRI. For this reason, we included septicemia to capture those infections. The probability of incident patients with a native fistula is rather small and, therefore, they would have a lower risk of having a septicemia related to a fistula. Consistent with the literature, chronic pulmonary disease<sup>4,20</sup>, chronic liver disease or cirrhosis<sup>26</sup>, diabetes<sup>21-23</sup> and steroids<sup>27</sup> increased the risk of infection.

Our study has several strengths. A large scale multicenter cohort study was used to evaluate our outcomes. All eligible patients undergoing hemodialysis in participating units were included

through the universal provincial health care insurance limiting selection bias. RAMQ and Med-Echo collect multiple variables, among them drug exposure, allowing us to include them in the analyses and therefore minimizing confounding.

Our study has some limitations. We collected exposure data at the facility level and exposure status was attributed to patients based where they received hemodialysis, introducing a potential misclassification bias. The proportion of patients who did not receive the standard heparin regimen was not available. Our decision to excluded transition periods should minimize the proportion of patients in that situation. This bias should not be different between LMWH and UFH. Moreover, individual dosage unavailability limited adjusting for it in the analysis. Residual confounding from patient-level or center-level factors is possible despite the inclusion of numerous relevant covariables in our model. We did not have access to patients' vascular access type which could be another source of confounding. Finally, the proportion of patients exposed to dalteparin was small which limited the interpretation of the results for this specific agent. Infection risk factors are a widely-studied topic due to a high morbidity and mortality in the dialysis population and there is a need to develop comprehensive strategies to lower the burden on patients and health care systems. Our large retrospective cohort study showed that LMWH, used for the ECC anticoagulation, was associated with a decreased risk of DRI and septicemia compared to UFH among chronic hemodialysis patients. This finding could represent a clinical advantage to use LMWH over UFH for the ECC anticoagulation in chronic hemodialysis. New strategies are constantly investigated to limit the risk of infection among an already frail population, further studies are needed to explore these new data.

**Disclosures:** My co-authors and I declare no conflicts of interest.

## Acknowledgment

We would like to thank all our collaborators in the participating centers who made exposure data collection, and this study, possible in their respective hemodialysis units. Dr Pierre Cartier, Dr Karine Tousignant, Dr Carole Pichette, Dr Gérard Désaulniers, Dr Jean Proulx, Dr Sacha Deserres, Dr Paul Montambault, Dr Jean-François Cailhier, Dr George Soltys, Dr Damien Bélisle, Dr Marc Ghannoum, Dr Jean-Philippe Rioux, Dr Sylvain Brunet, Dr Marie-Josée Dion, Dr Paul Barré, Dr Simon Desmeules

## References

1. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69:A7-a8.
2. Allon M, Radeva M, Bailey J, et al. The spectrum of infection-related morbidity in hospitalized haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1180-1186.
3. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:108-120.
4. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, et al. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56:522-530.
5. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3:1541-1554.
6. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int*. 1991;39:320-327.
7. Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med*. 1992;1:281-287.
8. Khan IH, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int Suppl*. 1993;41:S143-148.
9. Kerr P, Perkovic V, Petrie J, Agar J, Disney A, Caring for Australians with Renal I. The CARI guidelines. Dialysis adequacy (HD) guidelines. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10 Suppl 4:S61-80.
10. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis: European Renal association. Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 7:63-71.
11. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS data brief*. 2011:1-8.

12. Murea M, James KM, Russell GB, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:764-770.
13. Jean G, Charra B, Chazot C, et al. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron*. 2002;91:399-405.
14. Yalcin B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006;45:672-676.
15. Bilgili SG, Karadag AS, Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N. The prevalence of skin diseases among the geriatric patients in Eastern Turkey. *J Pak Med Assoc*. 2012;62:535-539.
16. Fram D, Okuno MF, Taminato M, et al. Risk factors for bloodstream infection in patients at a Brazilian hemodialysis center: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:158.
17. Nguyen DB, Lessa FC, Belflower R, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among patients on chronic dialysis in the United States, 2005-2011. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1393-1400.
18. Barbosa D, Lima L, Silbert S, et al. Evaluation of the prevalence and risk factors for colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients on dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44:337-343.
19. Aktas E, Pazarli O, Kulah C, Comert F, Kulah E, Sumbuloglu V. Determination of *Staphylococcus aureus* carriage in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and evaluation of the clonal relationship between carriage and clinical isolates. *Am J Infect Control*. 2011;39:421-425.
20. Foley RN, Guo H, Snyder JJ, Gilbertson DT, Collins AJ. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1038-1045.
21. Lafrance JP, Rahme E, Lelorier J, Iqbal S. Vascular access-related infections: definitions, incidence rates, and risk factors. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52:982-993.
22. Sedlacek M, Gemery JM, Cheung AL, Bayer AS, Remillard BD. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49:401-408.
23. Harrak H, Normand I, Grinker R, Elftouh N, Laurin LP, Lafrance JP. Association between acetylsalicylic acid and the risk of dialysis-related infections or septicemia among incident hemodialysis patients: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 2015;16:115.
24. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997;278:234-240.
25. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, Network CU-R. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:165-172.
26. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022-2033.
27. Rostaing L, Malvezzi P. Steroid-Based Therapy and Risk of Infectious Complications. *PLoS Med*. 2016;13:e1002025.



**Table 1: Patients' characteristics at first exposure to LMWH and UFH**

	All		LMWH		UFH	
	n=6012	%	n=2239	%	n=3773	%
<b>Baseline</b>						
<b>Age† (years ± SD)</b>	66.4 ± 14.0		67.1 ± 13.6		66.0 ± 14.1	
<b>Sex (Female)</b>	2368	39.4	899	40.2	1469	38.9
<b>Follow-up† (median and IQR)</b>	2.1 (0.9 – 3.9)		2.2 (1.0 – 4.0)		2.1 (0.9 – 0.8)	
<b>Incident patients</b>	4249	70.7	1712	76.5	2537	67.2
<b>Hospitalization in prior year</b>	901	64.9	1364	60.9	2537	67.2
<b>Comorbidities‡</b>						
<b>Cardiovascular disease</b>	2778	46.2	973	43.5	1805	47.8
<b>Cerebrovascular disease</b>	411	6.8	141	6.3	270	7.2
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1114	18.5	401	17.9	713	18.9
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	284	4.7	97	4.3	187	5.0
<b>Congestive heart failure</b>	1654	27.5	623	27.8	1031	27.3
<b>Diabetes</b>	3123	51.9	1177	52.6	1946	51.6
<b>Hyperlipidemia</b>	3666	61.0	1339	59.8	2327	61.7
<b>Hypertension</b>	4268	71.0	1589	71.0	2679	71.0
<b>Malignancy</b>	1051	17.5	378	16.9	673	17.8
<b>Peripheral vascular disease</b>	1431	23.8	522	23.3	909	24.1
<b>Drug use*</b>						
<b>Steroids</b>	772	12.8	251	11.2	521	13.8

†At cohort entry when first exposed to LMWH or UFH

‡At cohort entry in two last years when first exposed to LMWH or UFH

\*At cohort entry in the 6 last months when first exposed to LMWH or UFH

Abbreviations: LMWH, Low-Molecular-Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin; SD, Standard deviation; IQR, Interquartile range.

Table 2: Estimated risk of DRI and septicemia when using LMWH in hemodialysis

Variables	Unadjusted hazard ratio		Adjusted hazard ratio	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin Exposure LMWH vs UFH</b>	0.76	(0.62-0.93)	0.79	(0.64-0.96)
<b>Baseline</b>				
Age	0.99	(0.99-1.00)	0.99	(0.98-1.00)
Sex (Female)	0.91	(0.75-1.09)	0.93	(0.77-1.12)
Incident patients	1.21	(0.98-1.49)	0.86	(0.69-1.06)
Hospitalization in prior year	1.62	(1.32-1.98)	1.29	(1.03-1.61)
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.34	(1.12-1.61)	1.07	(0.86-1.33)
Cerebrovascular disease	1.66	(1.25-2.22)	1.28	(0.94-1.75)
Chronic pulmonary disease	1.66	(1.35-2.04)	1.39	(1.10-1.74)
Cirrhosis or chronic liver disease	1.56	(1.09-2.25)	1.23	(0.85-1.80)
Congestive heart failure	1.51	(1.25-1.82)	1.17	(0.93-1.46)
Diabetes	1.47	(1.22-1.77)	1.27	(1.04-1.54)
Hyperlipidemia	1.01	(0.84-1.21)	0.90	(0.73-1.10)
Hypertension	1.40	(1.13-1.74)	1.04	(0.82-1.33)
Malignancy	0.94	(0.73-1.20)	0.89	(0.69-1.15)
Peripheral vascular disease	1.48	(1.22-1.81)	1.17	(0.93-1.47)
<b>Drug use</b>				
Steroids	1.25	(0.97-1.62)	1.20	(0.92-1.56)

Abbreviations: LMWH, Low-Molecular-Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin; HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval

Table 3: Estimated risk of septicemia when using LMWH in hemodialysis

Parameter	Unadjusted hazard ratio		Adjusted hazard ratio	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin Exposure LMWH vs UFH</b>	0.90	(0.68-1.18)	0.94	(0.71-1.24)
<b>Baseline</b>				
Age	1.00	(0.99-1.01)	1.00	(0.99-1.01)
Sex (Female)	0.74	(0.57-0.96)	0.74	(0.56-0.96)
Incident patients	0.73	(0.55-0.96)	0.68	(0.51-0.91)
Hospitalization in prior year	1.69	(1.26-2.25)	1.25	(0.92-1.71)
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.54	(1.19-1.98)	1.10	(0.81-1.49)
Cerebrovascular disease	1.65	(1.10-2.46)	1.12	(0.72-1.74)
Chronic pulmonary disease	2.04	(1.55-2.69)	1.64	(1.21-2.22)
Cirrhosis or chronic liver disease	2.12	(1.36-3.32)	1.64	(1.03-2.59)
Congestive heart failure	1.67	(1.28-2.16)	1.19	(0.87-1.63)
Diabetes	1.74	(1.34-2.27)	1.52	(1.14-2.03)
Hyperlipidemia	1.03	(0.79-1.33)	0.84	(0.63-1.11)
Hypertension	1.55	(1.14-2.12)	1.01	(0.71-1.43)
Malignancy	0.96	(0.68-1.35)	0.87	(0.61-1.23)
Peripheral vascular disease	1.76	(1.35-2.29)	1.25	(0.91-1.71)
<b>Drug use</b>				
Steroids	1.65	(1.19-2.29)	1.63	(1.16-2.31)

Abbreviations: LMWH, Low-Molecular-Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin; HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval

Table 4: Estimated risk of DRI when using LMWH in hemodialysis

Parameter	Unadjusted hazard ratio		Adjusted hazard ratio	
	HR	95% CI	HR	95% CI
<b>Heparin Exposure LMWH vs UFH</b>	0.64	(0.48-0.85)	0.66	(0.50-0.88)
<b>Baseline</b>				
Age	0.99	(0.98-1.00)	0.99	(0.98-1.00)
Sex (Female)	1.09	(0.85-1.39)	1.15	(0.90-1.48)
Incident patients	1.87	(1.40-2.51)	1.84	(1.36-2.48)
Hospitalization in prior year	1.57	(1.20-2.06)	1.34	(0.99-1.81)
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.28	(1.01-1.63)	1.17	(0.88-1.56)
Cerebrovascular disease	1.58	(1.07-2.34)	1.36	(0.89-2.08)
Chronic pulmonary disease	1.37	(1.02-1.83)	1.17	(0.85-1.61)
Cirrhosis or chronic liver disease	1.21	(0.71-2.08)	1.00	(0.57-1.76)
Congestive heart failure	1.40	(1.08-1.81)	1.16	(0.86-1.57)
Diabetes	1.20	(0.94-1.53)	1.00	(0.77-1.29)
Hyperlipidemia	1.03	(0.80-1.32)	1.00	(0.76-1.31)
Hypertension	1.29	(0.97-1.72)	1.05	(0.76-1.45)
Malignancy	0.87	(0.62-1.22)	0.87	(0.62-1.23)
Peripheral vascular disease	1.23	(0.94-1.62)	1.05	(0.77-1.44)
<b>Drug use</b>				
Steroids	0.92	(0.62-1.35)	0.83	(0.56-1.24)

Abbreviations: LMWH, Low-Molecular-Weight heparin; UFH, Unfractionated heparin; HR, Hazard ratio; CI, Confidence interval

## Chapitre 8. Discussion

Le but de cette étude est d'évaluer la sécurité des HBPM en hémodialyse chronique pour l'anticoagulation du circuit extracorporel. Le principe d'une étude observationnelle est que nous n'avons aucun contrôle sur le type d'HBPM utilisé. Lorsque nous avons collecté nos données d'exposition, nous avons constaté que seuls deux formes d'HBPM sont ou ont été utilisées au Québec durant notre étude. Des deux formes, la tinzaparine a été la forme d'HBPM la plus commune et seule une faible proportion de patients aura reçu durant la période de notre étude de la daltéparine. Cette disproportion d'utilisation entre les HBPM a grandement limité l'interprétation des résultats pour la daltéparine et toute forme d'HBPM autre que la tinzaparine. Tel que discuté dans le chapitre 2, les HBPM ne sont pas interchangeables et représentent une variabilité pharmacocinétique non négligeable. De ce fait, il serait inapproprié d'extrapoler les résultats observés avec la tinzaparine aux autres formes d'HBPM. Par exemple, l'énoxaparine est la forme la plus courte d'HBPM. Les formes les plus courtes sont vraisemblablement éliminées par voie rénale ce qui évidemment devient problématique chez les patients en hémodialyse. L'énoxaparine a également montré un potentiel de bioaccumulation en insuffisance rénale. Ainsi, bien que notre étude n'ait montré aucune différence de risque entre HBPM et UFH pour le risque de saignement, cette observation ne semble pas être consistante avec ce que l'on connaît de l'énoxaparine. L'impact de la taille de la chaîne ne serait pas prédictible pour le risque de fracture ostéoporotique puisque la question ne semble pas avoir été traitée dans la littérature, d'autant plus que le mécanisme d'action par lequel l'héparine au sens large agirait sur le métabolisme osseux n'a pas encore été clairement démontré. Pour ce qui est du risque d'infection, cependant, les résultats observés avec la tinzaparine pourraient être

utilisés pour prédire l'effet possible des autres formes d'HBPM. En effet, le mécanisme par lequel l'HNF pourrait causer plus d'infections en hémodialyse par rapport aux HBPM n'est nullement relié à des caractéristiques cinétiques. L'idée est que la multiplication de manipulations inhérentes à l'utilisation de l'HNF fait que le risque de contamination tout au long de ce processus serait plus important qu'avec l'HBPM. Ceci étant dit, il est vrai que seule la tinzaparine a montré une diminution du risque d'infection reliée à la dialyse et de septicémie et que, la daltéparine n'a pas suivi la même tendance. Encore une fois, le nombre limité de patients exposés à la daltéparine a fait que l'étude manquait de force et de précision à ce niveau. Il n'empêche que les résultats observés avec la tinzaparine et la diminution du risque d'infection suscitent l'intérêt et devraient nous encourager à pousser davantage la recherche sur ce sujet pour non seulement confirmer que les résultats obtenus pour la tinzaparine ne sont pas un artefact causé par d'autres variables confondantes, mais également pour mesurer l'effet des autres formes d'HBPM en hémodialyse.

De plus, l'exposition à l'héparine n'était disponible qu'au niveau des unités de dialyse et non par patient. Cela s'est avéré problématique pour quelques raisons. La première est que bien que la majorité des patients recevaient le type d'héparine selon le protocole commun de l'unité de dialyse, il y a de fortes chances qu'une certaine proportion de patients recevait une forme différente d'anticoagulation voire pas d'anticoagulation pendant leur séance d'hémodialyse. Sachant dès le départ que nous aurions à surmonter ce défi, nous avons prévu de collecter la proportion de patients recevant une forme d'anticoagulation différente ou pas d'anticoagulation au moment de l'entretien avec nos collaborateurs pour la collecte des données d'exposition. Cependant, ce genre de donnée peut varier hautement dans le temps et ces variations n'ont pu être évaluées adéquatement. Bien qu'une approximation de la proportion de

patients sous protocole commun et de patients sous un protocole modifié pût être obtenu le jour de l'entretien, cette approximation représentait une prévalence de patients ne recevant pas le protocole commun le jour où nous avons collecté l'information et ne représentait en rien la réalité clinique durant toute l'étude. Ce biais de classification du statut d'exposition des patients est certes présent mais est relié à la source de données et leur accessibilité plutôt que les données collectées elles-mêmes. Ainsi, il n'y a pas de raison de penser que ce biais soit différentiel entre l'HBPM et l'HNF mais il est possible que l'effet soit biaisé vers la valeur nulle. Une autre conséquence du fait que l'exposition était au niveau de l'unité de dialyse était l'absence de données sur la dose reçue par chaque patient. La dose est une information clé pour le risque de saignement en particulier. Sans cette information, il est impossible de savoir si l'évènement observé était dû aux caractéristiques du patient, à une dose mal adaptée ou même une combinaison de ces raisons. Une autre manière de collecter l'exposition à l'héparine aurait été de recueillir l'information directement dans les dossiers de patients. Cela représenterait un défi de taille de maintenir le nombre d'unités participantes et d'obtenir l'information pour toute la durée de l'étude. Un choix plus réaliste aurait été de choisir trois unités différentes avec utilisant des héparines différentes. Sauf que par un effort de réduire le biais de classification nous aurions probablement introduit un biais de sélection. Nous aurions très certainement perdu de la puissance et les résultats au final ne seraient pas exploitables.

Notre étude étant basée sur les bases de données de la RAMQ et de Med-Écho, nous pouvions identifier uniquement les issues menant à une hospitalisation. Bien que cela ne représente pas d'impact majeur pour les fractures ostéoporotiques et leur identification par l'algorithme de Jean et al (2012), pour les saignements majeurs et les infections sévères; la possibilité que les saignements mineurs et les infections moins sévères soient sous-estimés reste

présente. Il n'est pas inconcevable que les issues ne représentant pas un danger pour le patient soient traitées chez leurs médecins traitant en dehors du milieu hospitalier et ne seraient donc pas notées dans les bases de données que nous avons utilisées. Tandis qu'on ne peut écarter la possibilité que nous ayons sous-estimé le nombre d'évènements pour les saignements mineurs et les infections moins sévères, cette sous-estimation n'est pas liée au type d'héparine utilisée. D'ailleurs, dans le cadre de notre étude, l'évaluation des évènements majeurs reste une priorité puisque ce sont ces évènements qui représentent un danger pour la santé des patients en hémodialyse mais également un fardeau pour notre système de santé.

Une autre question à laquelle nous avons été confronté était l'utilisation ou non d'un modèle de régression hiérarchique pour l'analyse de nos données. On pourrait argumenter en faveur du modèle hiérarchique que puisque notre exposition était mesurée au niveau des unités de dialyse et que toutes nos autres variables étaient au niveau du patient, nous aurions alors un modèle à deux niveaux. Lorsque ce modèle a été décrit dans les années 90 pour la recherche en éducation et en sciences sociales, Goldstein<sup>109</sup> a affirmé que toutes les données avait un certain niveau de hiérarchie ou de « cluster ». Les modèles hiérarchiques avaient pour but de prendre en compte les effets de l'environnement et du groupe en plus des caractéristiques individuelles. Dans le cadre de notre entente avec le Comité d'Accès à l'information, les données collectées ne pouvaient être traitées par unité de dialyse mais devaient être agrégées par type d'héparine. Dans ce contexte, l'unité de dialyse a servi d'intermédiaire pour attribuer à chaque patient un statut d'exposition puis des patients de différentes unités se retrouvent dans le même groupe d'exposition par la suite (HNF, tinzaparine ou daltéparine). Nous avons considéré qu'un modèle de régression de COX était approprié pour analyser nos données. L'utilisation de l'unité de



dialyse comme variable aléatoire dans le modèle de régression est en théorie possible (« frailty model »), cependant nous n'avons pas pu l'utiliser pour les modèles temps-dépendants.

En outre, bien que nous eussions accès à une large cohorte, nous n'avions pas suffisamment de puissance pour augmenter la précision de nos résultats autant que nous l'aurions voulu et, ainsi, réduire nos intervalles de confiance de manière à ce que l'interprétation soit plus robuste. Afin de ne pas perdre de la puissance, nous avons fait le choix conscient d'inclure les patients prévalents et incidents. Sachant que l'inclusion des patients prévalents peut conduire à une déplétion des patients susceptibles et ainsi affecter nos résultats, nous avons inclus une analyse de sensibilité incluant uniquement les patients incidents de la cohorte afin de nous évaluer si nos résultats dans les analyses principales étaient affectés ou non par l'inclusion de patients prévalents.

Enfin, Les résultats obtenus pour le risque d'infection reliée à la dialyse en faveur de l'utilisation des HBPM sont prometteurs. Si ces résultats devaient être confirmés par la suite, cela constituerait un argument majeur pour l'utilisation des HBPM au lieu de l'HNF pour l'anticoagulation du circuit extracorporel en hémodialyse. Cliniquement, la diminution du risque d'infection chez les patients en hémodialyse serait un pas positif dans la lutte contre les infections chez cette population fragilisée. Cela représenterait également un avantage économique pour le système de santé si l'on pouvait réduire le nombre d'hospitalisations reliées aux infections et ainsi les coûts reliés à ces hospitalisations. C'est pour ces raisons que nous nous devons d'approfondir la question et nous assurer que les résultats observés sont réellement un effet de l'exposition et non d'une autre variable que nous n'aurions pas mesurée. L'effet de l'unité doit être pris en compte de manière appropriée afin de déterminer si la diminution du risque d'infection est en fait un artefact d'un meilleur contrôle des sources d'infection dans

certaines unités. Idéalement, non seulement l'unité de dialyse serait une variable considérée au stade analytique mais également l'accès au statut d'exposition par patient en plus du type d'accès vasculaire utilisé seraient des informations primordiales lors d'études futures.

## Chapitre 9. Conclusion

Notre large étude de cohorte rétrospective nous a permis d'évaluer la sécurité des HBPM en hémodialyse chronique. La tinzaparine semble aussi sécuritaire que l'HNF pour le risque de saignement et le risque de fracture ostéoporotique chez les patients en hémodialyse chronique. Le risque d'infection reliée à la dialyse et de septicémie diminue avec la tinzaparine comparativement à l'HNF en hémodialyse chronique. La daltéparine semble aussi sécuritaire que l'HNF lorsqu'utilisée pour l'anticoagulation du circuit extracorporel en hémodialyse chronique et ce, pour l'ensemble de nos issues d'intérêt. Cependant, l'interprétation des résultats pour la daltéparine est limitée par la faible proportion de patients l'ayant reçue. Depuis l'introduction des HBPM sur le marché et le début de leur utilisation en hémodialyse chronique, certains cliniciens et centre de dialyse se sont montrés réticents à leur utilisation en hémodialyse. Bien que leur efficacité fasse consensus à travers la communauté scientifique, la question de leur sécurité chez des patients en insuffisance rénale terminale reste un sujet de controverse. Notre étude montre que la tinzaparine peut être considérée aussi sécuritaire que l'HNF qui est généralement considérée comme le traitement de choix. Offrir aux patients un traitement sécuritaire, qui permettra également de réduire le temps que les infirmières doivent consacrer à l'administration et le suivi de l'anticoagulation, est un atout non négligeable dans la volonté d'amélioration constante des services médicaux offerts à nos patients. Enfin, la possibilité de réduire le risque d'infection chez les patients recevant la tinzaparine en hémodialyse comparativement à l'HNF doit être approfondi et étudiée davantage.

## Chapitre 10. Bibliographie

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division. Changing Levels and Trends in Mortality: the role of patterns of death by cause. *United Nations publication, ST/ESA/SERA/318*. 2012.
2. Johnson RJF, J. *Comprehensive clinical nephrology*. Second Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby; 2003.
3. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. CIHI. *Canadian Organ Replacement Register Annual Report : Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2004 to 2013*. Ottawa, Canada: CIHI; 2015 2015.
5. Ahmad S. *Manual of clinical dialysis*. first edition ed. London: Science Press; 1999.
6. Daugirdas JTB, P. G.; Ing, T. S. *Handbook of dialysis*. Third Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
7. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood reviews*. 2011;25(6):271-278.
8. Sagripanti A, Cupisti A, Baicchi U, Ferdeghini M, Morelli E, Barsotti G. Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia. *Nephron*. 1993;63(3):273-278.
9. Adams MJ, Irish AB, Watts GF, Oostryck R, Dogra GK. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function. *Thrombosis research*. 2008;123(2):374-380.
10. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Archives of internal medicine*. 1984;144(9):1802-1803.
11. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2005;18(6):721-726.
12. Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, Schulte H, Assmann G. Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clinical chemistry*. 1991;37(11):1950-1954.
13. Angls-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;936:261-275.
14. Goldwasser P, Avram MM, Collier JT, Michel MA, Gusik SA, Mittman N. Correlates of vascular access occlusion in hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994;24(5):785-794.
15. Frank RD, Weber J, Dresbach H, Thelen H, Weiss C, Floege J. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity. *Kidney international*. 2001;60(5):1972-1981.
16. Carvalho AC. Acquired platelet dysfunction in patients with uremia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1990;4(1):129-143.
17. Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *The American journal of medicine*. 1994;96(2):168-179.

18. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood*. 1999;94(8):2569-2574.
19. Shen JJ, Winkelmayer WC. Use and Safety of Unfractionated Heparin for Anticoagulation During Maintenance Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(3):473-486.
20. Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate. *Am J Med Sci*. 1961;242:32-43.
21. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med*. 1983;308(5):258-261.
22. von Brecht JH, Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1986;8(3):196-201.
23. Flanigan MJ, Pillsbury L, Sadewasser G, Lim VS. Regional hemodialysis anticoagulation: hypertonic tri-sodium citrate or anticoagulant citrate dextrose-A. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996;27(4):519-524.
24. Silverstein FJ, Oster JR, Perez GO, Materson BJ, Lopez RA, Al-Reshaid K. Metabolic alkalosis induced by regional citrate hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1989;35(1):22-25.
25. Charney DI, Salmond R. Cardiac arrest after hypertonic citrate anticoagulation for chronic hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1990;36(3):M217-219.
26. Flanigan MJ, Von Brecht J, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1987;9(2):147-153.
27. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007;11(2):178-189.
28. Ryan KE, Lane DA, Flynn A, et al. Antithrombotic properties of dermatan sulphate (MF 701) in haemodialysis for chronic renal failure. *Thromb Haemost*. 1992;68(5):563-569.
29. Keeling D, Davidson S, Watson H, Haemostasis, Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006;133(3):259-269.
30. Neuhaus TJ, Goetschel P, Schmutz M, Leumann E. Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(8-9):713-716.
31. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(9):499-508.
32. Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, et al. Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(4):198-203.
33. Athar U, Husain J, Hudson J, Lynch J, Gajra A. Prolonged half-life of argatroban in patients with renal dysfunction and antiphospholipid antibody syndrome being treated for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2008;83(3):245-246.
34. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):311S-337S.

35. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney international*. 2004;66(6):2446-2453.
36. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost*. 2008;99(5):819-829.
37. Fischer KG. Hirudin in renal insufficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28(5):467-482.
38. Eichler P, Friesen HJ, Lubenow N, Jaeger B, Greinacher A. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood*. 2000;96(7):2373-2378.
39. Huhle G, Hoffmann U, Song X, Wang LC, Heene DL, Harenberg J. Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long-term treatment. *Br J Haematol*. 1999;106(1):195-201.
40. Huhle G, Liebe V, Hudek R, Heene DL. Anti-r-hirudin antibodies reveal clinical relevance through direct functional inactivation of r-hirudin or prolongation of r-hirudin's plasma half-life. *Thromb Haemost*. 2001;85(5):936-938.
41. Turney JH, Williams LC, Fewell MR, Parsons V, Weston MJ. Platelet protection and heparin sparing with prostacyclin during regular dialysis therapy. *Lancet*. 1980;2(8188):219-222.
42. Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, Cocchetto DM, Crow JW, Tolkoff-Rubin N. Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N Engl J Med*. 1981;304(16):934-939.
43. Akizawa T, Kitaoka T, Sato M, et al. Comparative clinical trial of regional anticoagulation for hemodialysis. *ASAIO Trans*. 1988;34(3):176-178.
44. Davenport A. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol*. 2004;144:228-238.
45. Lavaud S, Paris B, Maheut H, et al. Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane: II. Clinical studies without heparin administration. *ASAIO J*. 2005;51(4):348-351.
46. Evenepoel P, Dejegere T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(5):642-649.
47. Chanard J, Lavaud S, Maheut H, Kazes I, Vitry F, Rieu P. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2003-2009.
48. Frank RD, Muller U, Lanzmich R, Groeger C, Floege J. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1013-1018.
49. Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology*. 2009;14(5):455-461.
50. Young E, Douros V, Podor TJ, Shaughnessy SG, Weitz JI. Localization of heparin and low-molecular-weight heparin in the rat kidney. *Thromb Haemost*. 2004;91(5):927-934.
51. Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Haemost*. 1987;58(3):932-935.

52. Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, et al. Pharmacokinetic studies of standard unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost.* 1988;14(1):18-27.
53. Kandrotas RJ, Gal P, Douglas JB, Deterding J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of heparin during hemodialysis: interpatient and inpatient variability. *Pharmacotherapy.* 1990;10(5):349-355.
54. Teien AN, Bjoornson J. Heparin elimination in uraemic patients on Haemodialysis. *Scandinavian journal of haematology.* 1976;17(1):29-35.
55. Farrell PC, Ward RA, Schindhelm K, Gotch F. Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1978;92(2):164-176.
56. Brunet P, Simon N, Opris A, et al. Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2008;51(5):789-795.
57. Wilhelmsson S, Lins LE. Whole-blood activated coagulation time for evaluation of heparin activity during hemodialysis: a comparison of administration by single-dose and by infusion. *Clinical nephrology.* 1983;19(2):82-86.
58. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Seminars in dialysis.* 2000;13(3):181-187.
59. Wilhelmsson S, Lins LE. Heparin elimination and hemostasis in hemodialysis. *Clinical nephrology.* 1984;22(6):303-306.
60. Shen JJ, Winkelmayer WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2012;60(3):473-486.
61. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis.* 1999;5 Suppl 1:S7-15.
62. Gouin-Thibault I, Pautas E, Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose. *Drug Saf.* 2005;28(4):333-349.
63. Symes J. Low molecular weight heparins in patients with renal insufficiency. *CANNT journal = Journal ACITN.* 2008;18(2):55-61.
64. Guerrini M, Bisio A. Low-molecular-weight heparins: differential characterization/physical characterization. (0171-2004 (Print)).
65. Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol.* 2013;2:21.
66. Mahe I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2007;97(4):581-586.
67. Siguret V, Gouin-Thibault I, Pautas E, Leizorovicz A. No accumulation of the peak anti-factor Xa activity of tinzaparin in elderly patients with moderate-to-severe renal impairment: the IRIS substudy. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):1966-1972.
68. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf.* 2002;25(10):725-733.

69. Siguret V, Pautas E, Fevrier M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost.* 2000;84(5):800-804.
70. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S-94S.
71. Section V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 7:63-71.
72. Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *The American journal of cardiology.* 1998;82(5B):33L-36L.
73. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clinics in laboratory medicine.* 1995;15(1):119-123.
74. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1998;122(9):799-807.
75. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis.* 2002;87(1):163-164.
76. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis.* 1993;23 Suppl 1:89-98.
77. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood.* 1991;78(9):2337-2343.
78. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(3):315-321.
79. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2000;36(6):1115-1121.
80. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney international.* 2000;58(1):396-399.
81. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international.* 2006;70(7):1358-1366.
82. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288(23):3014-3018.
83. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69(9):1335-1340.
84. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1992;327(9):620-627.



85. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993;307(6914):1248-1250.
86. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Archives of internal medicine*. 1996;156(14):1521-1525.
87. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12(9):1260-1268.
88. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-319.
89. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-176.
90. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;247(3):610-615.
91. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today*. 2000;21(10):495-502.
92. Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet*. 2001;358(9278):257-259.
93. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292(4):490-495.
94. Klejna K, Naumnik B, Koc-Zorawska E, Mysliwiec M. Effect of unfractionated and low-molecular-weight heparin on OPG, sRANKL, and von Willebrand factor concentrations during hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(4):433-441.
95. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood*. 1996;88(4):1314-1320.
96. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(3 Suppl 1):A7-A8.
97. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3192-3206.
98. Kessler M, Moureau F, Nguyen P. Anticoagulation in Chronic Hemodialysis: Progress Toward an Optimal Approach. *Seminars in dialysis*. 2015;28(5):474-489.
99. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(2):183-194.
100. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
101. (RAMQ) RdamdQ. Données et statistiques. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/Pages/donnees-statistiques.aspx>, 2013.
102. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):428-436.
103. Blouin J, Dragomir A, Moride Y, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral

- osteoporotic fractures in elderly women. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;66(1):117-127.
104. Mayo NE, Goldberg MS, Levy AR, Danys I, Korner-Bitensky N. Changing rates of stroke in the province of Quebec, Canada: 1981-1988. *Stroke*. 1991;22(5):590-595.
  105. Lafrance JP, Rahme E, Iqbal S, et al. Association of dialysis modality with risk for infection-related hospitalization: a propensity score-matched cohort analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1598-1605.
  106. Jean S, Candas B, Belzile E, et al. Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):483-501.
  107. Gensler LS. Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *Neurohospitalist*. 2013;3(2):92-97.
  108. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(4):323-328.
  109. Goldstein H, Goldstein H. *Multilevel statistical models*. 2nd ed. London New York: E. Arnold ; Oxford University Press; 1995.

## Annexe I. Codes ICD des comorbidités

Tableau 6 : Liste des codes ICD et procédures RAMQ par comorbidité

<b>Comorbidités</b>	<b>Codes ICD-9<sup>1</sup> ou codes de procédure RAMQ</b>
Maladie cardiovasculaire	ICD-9 : 584.xx, 410.xx, 411.xx (sauf 411.0), 412.xx, 413.0, 413.9, 414.xx (sauf 414.1), 36.0x, 36.1x, 00.66, ou procédures RAMQ : 00631, 00632, 00662, 09302, 09303, 04601-04606, 04608, 04860-04865
Maladie cérébro-vasculaire	ICD-9 : 435.xx, 430-432.xx, 434.xx, 436.xx, (342.xx, 433.xx, 435.xx, 438.xx) + V57, (433.xx, 435.xx) + 342.xx
Maladie pulmonaire chronique	492.xx, 493.xx, 496.xx
Maladie hépatique chronique	070.xx, 571.xx, 572.2, 572.3, 572.4, 572.8
Insuffisance cardiaque	428.xx, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11, 404.91, 404.03, 404.13, 404.93, 428.xx, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.11, 404.91, 404.03, 404.13, 404.93
Diabète	250.xx, 357.2, 362.0, 366.41, ou médicament pour diabète
Hyperlipidémie	272.0-272.4x, ou médicaments pour les lipides
Hyperparathyroïdisme	252.0
Hypertension	401-405.xx, 437.2, 997.91
Cancer	140-209.xx (sauf 173.xx)
Maladie vasculaire périphérique	ICD-9 : 250.7, 440.2, 440.3, 443.xx, 785.4, 38.13, 38.18, 39.25, 39.29, 39.50, ou procédures RAMQ : 09494-09496, 04694-04699, 04707-04709, 04713-04720
Arthrite rhumatoïde	714.xx
Ostéoporose	733.0, 733.1
Parathyroïdectomie	Procédures RAMQ : 06186, 06185, 06135
Ulcère peptique, GERD	530.11, 530.81, 530.2, 531-534.xx, 578.xx, 781.1
Histoire de fracture	Voir annexe 3
Histoire de saignement	Voir annexe 2
Maladie valvulaire	394.xx, 395.xx, 396.xx, 424.0-424.3

<sup>1</sup> Codes ICD-10 après Avril 2006

## Annexe II. Codes ICD pour les saignements et infections

Tableau 7 : Codes diagnostic ICD-9/ ICD-10 pour saignements mineurs

Code	Code Type	Description
9981	ICD9	Hemorrhage or hematoma or seroma complicating a procedure
37481	ICD9	Hemorrhage of eyelid
4590	ICD9	Hemorrhage, unspecified
4489	ICD9	Other and unspecified capillary diseases
5320	ICD9	Duodenal ulcer acute with hemorrhage
5322	ICD9	Duodenal ulcer acute with hemorrhage and perforation
5324	ICD9	Duodenal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
5326	ICD9	Duodenal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage and perforation
5330	ICD9	Peptic ulcer, site unspecified acute with hemorrhage
5332	ICD9	Peptic ulcer, site unspecified acute with hemorrhage and perforation
5334	ICD9	Peptic ulcer, site unspecified chronic or unspecified with hemorrhage
5336	ICD9	Peptic ulcer, site unspecified chronic or unspecified with hemorrhage and perforation
56202	ICD9	Diverticulosis of small intestine with hemorrhage
56203	ICD9	Diverticulitis of small intestine with hemorrhage
56212	ICD9	Diverticulosis of colon with hemorrhage
56213	ICD9	Diverticulitis of colon with hemorrhage
5693	ICD9	Hemorrhage of rectum and anus
7827	ICD9	Spontaneous ecchymosis
7847	ICD9	Epistaxis
7848	ICD9	Hemorrhage from throat
9582	ICD9	Secondary and recurrent hemorrhage
5997	ICD9	Hematuria
53082	ICD9	Esophageal hemorrhage
6266	ICD9	Metrorrhagia
6271	ICD9	Postmenopausal bleeding
T810	ICD10	Hemorrhage and hematoma complicating a procedure, not elsewhere classified
H028	ICD10	Other specified disorders of eyelid
R58	ICD10	Hemorrhage, not elsewhere classified
I788	ICD10	Other diseases of capillaries
K260	ICD10	Duodenal ulcer acute with hemorrhage

<b>Code</b>	<b>Code Type</b>	<b>Description</b>
K262	ICD10	Duodenal ulcer acute with both hemorrhage and perforation
K264	ICD10	Duodenal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
K266	ICD10	Duodenal ulcer chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation
K270	ICD10	Peptic ulcer, site unspecified acute with hemorrhage
K272	ICD10	Peptic ulcer, site unspecified acute with both hemorrhage and perforation
K274	ICD10	Peptic ulcer, site unspecified chronic or unspecified with hemorrhage
K276	ICD10	Peptic ulcer, site unspecified chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation
K570	ICD10	Diverticular disease of small intestine with perforation and abscess
K572	ICD10	Diverticular disease of large intestine with perforation and abscess
K625	ICD10	Hemorrhage of anus and rectum
R233	ICD10	Spontaneous ecchymosis
R040	ICD10	Epistaxis
R041	ICD10	Hemorrhage from throat
T792	ICD10	Traumatic secondary and recurrent hemorrhage
N020	ICD10	Recurrent and persistent hematuria
K228	ICD10	Other specified diseases of oesophagus
N921	ICD10	Excessive and frequent menstruation with irregular cycle
N950	ICD10	Postmenopausal bleeding

Tableau 8 : Codes diagnostics ICD-9/ICD-10 pour saignements majeurs

<b>Code</b>	<b>Code type</b>	<b>Description</b>
36043	ICD9	Hemophthalmos except current injury
36281	ICD9	Retinal hemorrhage
3361	ICD9	Vascular myelopathies
37272	ICD9	Conjunctival hemorrhage
37632	ICD9	Orbital hemorrhage
430	ICD9	Subarachnoid hemorrhage
431	ICD9	Intracerebral hemorrhage
432	ICD9	Other and unspecified intracranial hemorrhage
5310	ICD9	Gastric ulcer acute with hemorrhage
5312	ICD9	Gastric ulcer acute with hemorrhage and perforation
5314	ICD9	Gastric ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
5316	ICD9	Gastric ulcer chronic or unspecified with hemorrhage and perforation
5340	ICD9	Gastrojejunal ulcer acute with hemorrhage

<b>Code</b>	<b>Code type</b>	<b>Description</b>
5342	ICD9	Gastrojejunal ulcer acute with hemorrhage and perforation
5344	ICD9	Gastrojejunal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
5346	ICD9	Gastrojejunal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage and perforation
578	ICD9	Gastrointestinal hemorrhage
7863	ICD9	Hemoptysis
852	ICD9	Subarachnoid, subdural, and extradural hemorrhage, following injury
5967	ICD9	Hemorrhage into bladder wall
2463	ICD9	Hemorrhage and infarction of thyroid
2865	ICD9	Hemorrhagic disorder due to intrinsic circulating anticoagulants
36361	ICD9	Choroidal hemorrhage, unspecified
36362	ICD9	Expulsive choroidal hemorrhage
37923	ICD9	Vitreous hemorrhage
4560	ICD9	Esophageal varices with bleeding
45620	ICD9	Esophageal varices in diseases classified elsewhere with bleeding
53783	ICD9	Angiodysplasia of stomach and duodenum with hemorrhage
56881	ICD9	Hemoperitoneum (nontraumatic)
56985	ICD9	Angiodysplasia of intestine with hemorrhage
7191	ICD9	Hemarthrosis
H445	ICD10	Degenerated conditions of globe
H356	ICD10	Retinal hemorrhage
G951	ICD10	Vascular myelopathies
H113	ICD10	Conjunctival hemorrhage
H052	ICD10	Exophthalmic conditions
I60	ICD10	Subarachnoid hemorrhage
I61	ICD10	Intracerebral hemorrhage
I62	ICD10	Other nontraumatic intracranial hemorrhage
K250	ICD10	Gastric ulcer acute with hemorrhage
K252	ICD10	Gastric ulcer acute with both hemorrhage and perforation
K254	ICD10	Gastric ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
K256	ICD10	Gastric ulcer chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation
K280	ICD10	Gastrojejunal ulcer acute with hemorrhage
K282	ICD10	Gastrojejunal ulcer acute with both hemorrhage and perforation
K284	ICD10	Gastrojejunal ulcer chronic or unspecified with hemorrhage
K286	ICD10	Gastrojejunal ulcer chronic or unspecified with both hemorrhage and perforation
K92	ICD10	Other diseases of digestive system

<b>Code</b>	<b>Code type</b>	<b>Description</b>
R042	ICD10	Hemoptysis
S064	ICD10	Epidural hemorrhage
N328	ICD10	Other specified disorders of bladder
E078	ICD10	Other specified disorders of thyroid
D683	ICD10	Hemorrhagic disorder due to circulating anticoagulants
H313	ICD10	Choroidal hemorrhage and rupture
H314	ICD10	Choroidal detachment
I850	ICD10	Oesophageal varices with bleeding
I98.3	ICD10	Oesophageal varices with bleeding in diseases classified elsewhere
K313	ICD10	Pylorospasm, not elsewhere classified
K661	ICD10	Haemoperitoneum
K928	ICD10	Other specified diseases of digestive system
M250 0	ICD10	Haemarthrosis

Tableau 9 : Codes diagnostic ICD-9/ICD-10 pour infection

<b>Code</b>	<b>Code type</b>	<b>Description</b>	<b>Detailed description</b>
T827	ICD10	Dialysis related infection	Infection and inflammatory reaction due to other cardiac and vascular devices, implants and grafts
T857	ICD10	Dialysis related infection	Infection and inflammatory reaction due to other internal prosthetic devices, implants and grafts
A40	ICD10	Septicemia	Streptococcal sepsis
A41	ICD10	Septicemia	Other sepsis
O85	ICD10	Septicemia	Puerperal sepsis
A021	ICD10	Septicemia	Salmonella sepsis
A227	ICD10	Septicemia	Anthrax sepsis
A267	ICD10	Septicemia	Erysipelothrix sepsis
A327	ICD10	Septicemia	Listerial sepsis
A392	ICD10	Septicemia	Acute meningococcaemia
A393	ICD10	Septicemia	Chronic meningococcaemia
A394	ICD10	Septicemia	Meningococcaemia, unspecified
A427	ICD10	Septicemia	Actinomycotic sepsis
B377	ICD10	Septicemia	Candidal sepsis
R572	ICD10	Septicemia	Septic shock

## Annexe III. Algorithme utilisé dans l'article 3 tiré de Jean et al., 2012

Tableau 10 : Codes ICD-9<sup>2</sup> et codes de services utilisés pour classer les fractures ostéoporotiques

Fracture sites	Medical services billing codes
Spine	9568, 9569, 9570, 9571, 9572, 9573, 9574, 9575, 9576, 9577, 2582, 2214
Pelvis	2578, 2581, 2584, 2580, 2579, 2583, 2771, 2772, 2773, 2707
Shoulder fracture	2537, 2559, 2534, 2536, 2370, 2407, 2833, 2824
Humerus	2608, 2633, 2911, 2609, 2640, 2634, 2610, 2912, 2635, 2921, 2605, 2568, 2630, 2606, 2598, 2631, 2655, 2607, 2632
Elbow	2404, 2039, 2834, 2222, 2230
Forearm fracture	2612, 2636, 2624, 2649, 2570, 2571, 2586, 2587, 2589, 2599, 2651, 2652, 2654, 2735, 2736, 2769, 2361, 2770
Wrist	2618, 2642, 2620, 2643, 2409, 2038, 2835
Femur	2695, 2638, 2715, 2687, 2716, 2714, 2739, 2740, 2688, 2689, 2742, 2667, 2690, 2673, 9589, 9590, 2410, 2333, 2849
Knee	9549, 2680, 2705, 2725, 2694, 2696, 9591, 9592, 2721, 2743
Foot	2710, 2744, 2730, 2734, 2709, 2729, 2711, 2691, 2731, 2732
Ankle	2708, 2727, 9542, 2886, 2887

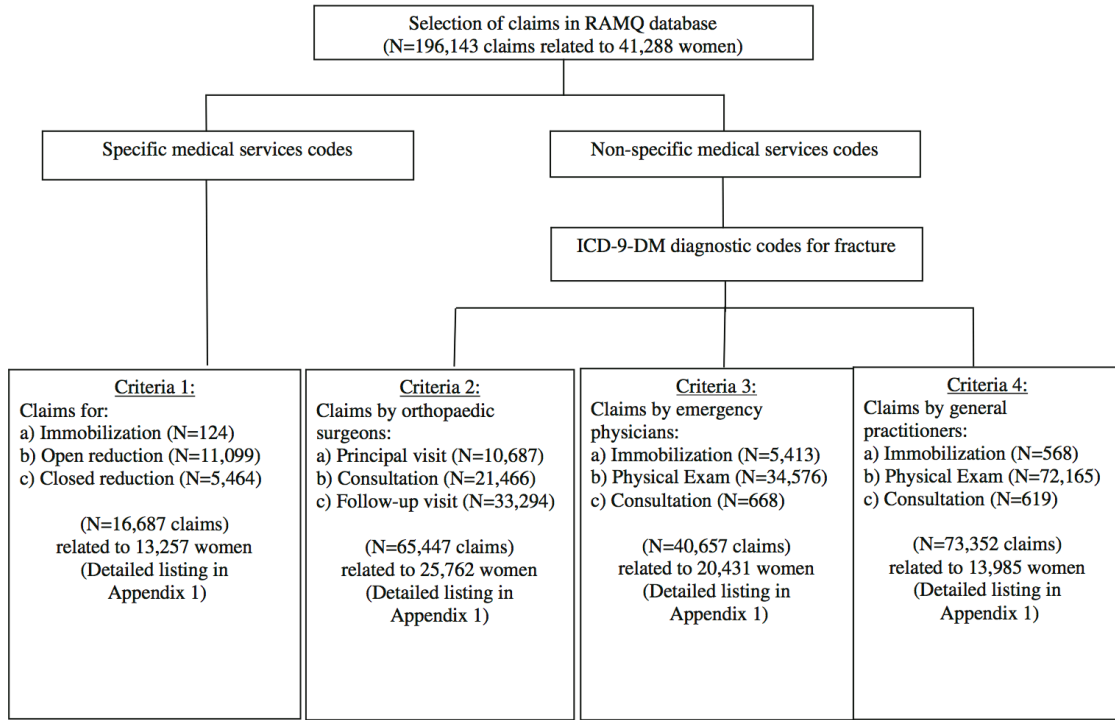
	Codes' categories	Codes
Orthopedic surgeon	Principal visit	9150, 9162, 9127
	Consultation	9160, 9170, 9165
	Follow-up	9152, 9164, 9129
Emergency physicians	Immobilization	2800, 2863
	Examination	15052, 15043, 15054, 15058, 15059, 15060, 15064, 15065, 15068, 15071
General practitioner	Immobilization	2800, 2863
	Examination	8870, 0009, 9034, 9038, 0003, 9112, 0005, 8882, 0068, 9121, 8871, 0011, 9035, 9039, 0055, 9115, 0056, 9116, 0069, 9122, 8872, 0021, 9036, 9040, 0096, 9118, 0097, 9119, 0070, 9126, 0061, 9231, 0060, 9234, 0062, 9237
ICD-9 Fracture code		8050, 8051, 8052, 8053, 8054, 8055, 8056, 8057, 8058, 8059, 8060, 8061, 8062, 8063, 8064, 8065, 8066, 8067, 8068, 8069, 8080, 8081, 8082, 8083, 8084, 8085, 8086, 8087, 8088, 8089, 8100, 8101, 8110, 8111, 8120, 8121, 8122, 8123, 8124, 8125, 8130, 8131, 8132, 8133,

<sup>2</sup> Since Med-Echo is using ICD-10 codes since April 2006, equivalent ICD-10 codes will be used after that date.



Codes' categories	Codes
	8134, 8135, 8140, 8141, 8180, 8181, 8190, 8191, 8200, 8201, 8202, 8203, 8204, 8205, 8206, 8207, 8208, 8209, 8210, 8211, 8212, 8213, 8220, 8221, 8230, 8231, 8232, 8233, 8240, 8241, 8242, 8243, 8244, 8245, 8246, 8247, 8248, 8249, 8250, 8251, 8252, 8253, 8270, 8271, 8280, 8281, 8290, 8291, 9051, 9052, 9053, 9054, 9055

Figure 6: Algorithme d'identification des fractures ostéoporotiques par Jean et al, 2012\*



Incident fracture: at least one claim associated	Algorithm 1	Algorithm 2	Algorithm 3
Open reduction (criteria 1b; Fig. 1)	X	X	X
Closed reduction (criteria 1c; Fig. 1)	X	X	X
Immobilization (criteria 1a, 3a, 4a; Fig. 1)	X	X	X
Principal visit with an OS (criteria 2a; Fig. 1)	X		
Consultation with an OS (criteria 2b; Fig. 1)	X	X	
Principal visit with an OS (criteria 2a; Fig. 1)		X	X
AND			
One other claim (criteria 2c, 3b, 3c,4b, 4c; Fig. 1)			
Consultation with an OS (criteria 2b; Fig. 1)			X
AND			
One other claim (criteria 2c, 3b, 3c,4b, 4c; Fig. 1)			

OS: orthopedic surgeon

\*Jean, S., et al., *Algorithms can be used to identify fragility fracture cases in physician-claims databases.* Osteoporosis Int, 2012. 23(2): p. 483-501.

## Annexe IV. Analyse du risque de saignement stratifiée par historique de saignement chez le patient

Tableau 11 : Risque de saignement total stratifié par historique de saignement

Parameter	Patients without prior bleeding		Patients with prior bleeding	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
<b>Heparin exposure</b>				
LMWH vs UFH	0.90	0.71 , 1.15	0.95	0.33 , 2.73
<b>Baseline</b>				
Age†	1.00	1.00 , 1.01	0.98	0.96 , 1.01
Sex (Female)	1.12	0.89 , 1.41	0.84	0.32 , 2.16
Incident patient	0.80	0.61 , 1.06	1.02	0.37 , 2.78
Hospitalization in prior year	1.14	0.87 , 1.49	2.05	0.34 , 12.34
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1.16	0.89 , 1.52	0.88	0.31 , 2.52
Cerebrovascular disease	1.15	0.76 , 1.75	0.54	0.14 , 2.18
Chronic pulmonary disease	1.13	0.85 , 1.50	0.92	0.35 , 2.40
Cirrhosis or chronic liver disease	1.38	0.86 , 2.22	1.00	0.23 , 4.34
Congestive heart failure	1.04	0.79 , 1.36	0.84	0.32 , 2.19
Diabetes	1.34	1.05 , 1.72	2.25	0.68 , 7.38
Hyperlipidemia	0.93	0.70 , 1.23	0.52	0.18 , 1.45
Hypertension	0.99	0.73 , 1.34	0.80	0.17 , 3.75
Malignancy	1.38	1.05 , 1.81	1.29	0.44 , 3.84
Peripheral vascular disease	1.08	0.82 , 1.42	1.72	0.72 , 4.13
Peptic ulcer, GERD, reflux disease	1.26	0.89 , 1.80	1.13	0.42 , 3.04
<b>Drug use</b>				
Oral anticoagulants	1.28	0.93 , 1.76	1.31	0.49 , 3.53
Antiplatelet aggregation drug	0.92	0.63 , 1.32	0.54	0.09 , 3.11
Erythropoietin stimulating agents	0.95	0.73 , 1.25	1.49	0.49 , 4.53
Proton pump inhibitors	0.80	0.62 , 1.02	2.90	0.79 , 10.66
NSAID	1.04	0.80 , 1.36	0.59	0.25 , 1.41
Steroids	0.94	0.65 , 1.34	2.80	1.03 , 7.66

Tableau 12 : Risque de saignement majeur stratifié par historique de saignement

Parameter	Patients without prior bleeding		Patients with prior bleeding	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Heparin exposure				
<b>LMWH vs UFH</b>	0.86	0.65 , 1.14	0.50	0.13 , 1.93
Baseline				
<b>Age†</b>	1.00	0.99 , 1.01	0.98	0.94 , 1.02
<b>Sex (Female)</b>	1.07	0.83 , 1.39	1.85	0.62 , 5.54
<b>Incident patient</b>	0.83	0.61 , 1.14	1.21	0.37 , 3.98
<b>Hospitalization in prior year</b>	0.99	0.74 , 1.33	1.11	0.19 , 6.30
Comorbidities				
<b>Cardiovascular disease</b>	1.34	0.99 , 1.82	1.00	0.30 , 3.32
<b>Cerebrovascular disease</b>	1.44	0.92 , 2.24	0.58	0.14 , 2.41
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.01	0.72 , 1.42	0.62	0.20 , 1.94
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	1.46	0.87 , 2.45	1.02	0.21 , 4.96
<b>Congestive heart failure</b>	1.01	0.74 , 1.39	0.64	0.17 , 2.52
<b>Diabetes</b>	1.45	1.09 , 1.93	1.89	0.48 , 7.51
<b>Hyperlipidemia</b>	0.96	0.70 , 1.31	0.61	0.15 , 2.50
<b>Hypertension</b>	1.03	0.73 , 1.44	0.48	0.09 , 2.49
<b>Malignancy</b>	1.13	0.81 , 1.58	1.44	0.40 , 5.13
<b>Peripheral vascular disease</b>	0.95	0.69 , 1.31	2.19	0.79 , 6.06
<b>Peptic ulcer, GERD, reflux disease</b>	1.34	0.90 , 1.99	0.98	0.29 , 3.31
Drug use				
<b>Oral anticoagulants</b>	1.11	0.76 , 1.61	0.61	0.15 , 2.49
<b>Antiplatelet aggregation drug</b>	0.88	0.58 , 1.33	0.95	0.20 , 4.60
<b>Erythropoietin stimulating agents</b>	0.96	0.70 , 1.31	1.19	0.32 , 4.41
<b>Proton pump inhibitors</b>	0.81	0.61 , 1.09	2.84	0.57 , 14.25
<b>NSAID</b>	1.03	0.76 , 1.39	0.64	0.18 , 2.22
<b>Steroids</b>	0.87	0.57 , 1.35	1.66	0.44 , 6.31

Tableau 13 : Risque de saignement mineur stratifié par historique de saignement

Parameter	Patients without prior bleeding		Patients with prior bleeding	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
<b>Heparin exposure</b>				
LMWH vs UFH	0.95	0.60 , 1.50	6.27	0.56 , 70.062
<b>Baseline</b>				
Age†	1.01	0.99 , 1.03	0.97	0.91 , 1.04
Sex (Female)	1.22	0.80 , 1.86	0.15	0.02 , 1.087
Incident patient	0.84	0.49 , 1.42	0.39	0.04 , 3.969
Hospitalization in prior year	1.76	0.99 , 3.14	1.80E+08	1.66E+07 , 1.95E+09
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	0.77	0.47 , 1.26	1.45	0.18 , 12.013
Cerebrovascular disease	0.39	0.12 , 1.23	0.03	0.00 , 0.32
Chronic pulmonary disease	1.61	0.97 , 2.68	5.82	1.01 , 33.651
Cirrhosis or chronic liver disease	0.96	0.34 , 2.67	1.72	0.03 , 86.61
Congestive heart failure	1.18	0.70 , 2.00	1.27	0.27 , 5.94
Diabetes	1.23	0.77 , 1.97	3.32	0.16 , 70.412
Hyperlipidemia	0.71	0.43 , 1.20	0.15	0.01 , 1.834
Hypertension	1.03	0.57 , 1.86	5.56E+08	494724.00 , 6.25E+11
Malignancy	2.37	1.51 , 3.72	2.82	0.16 , 49.985
Peripheral vascular disease	1.27	0.77 , 2.10	2.55	0.74 , 8.776
Peptic ulcer, GERD, reflux disease	1.00	0.50 , 2.02	2.09	0.34 , 12.746
<b>Drug use</b>				
Oral anticoagulants	1.51	0.84 , 2.72	13.95	1.84 , 105.775
Antiplatelet aggregation drug	0.93	0.44 , 1.95	0.00	0.00 , 0
Erythropoietin stimulating agents	0.98	0.59 , 1.63	3.14	0.30 , 32.907
Proton pump inhibitors	0.74	0.45 , 1.20	1.79	0.30 , 10.523
NSAID	1.22	0.76 , 1.95	1.25	0.21 , 7.465
Steroids	1.13	0.60 , 2.10	6.00	0.92 , 39.068

## Annexe V. Analyse du risque de saignement stratifiée par historique d'hospitalisation chez le patient

Tableau 14 : Risque d'infection reliée à la dialyse et septicémie stratifié par historique d'hospitalisation pour infection

Parameter	Patients without prior hospitalization		Patients with prior hospitalization	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Heparin exposure				
<b>LMWH vs UFH</b>	0.60	0.40 , 0.90	0.86	0.68 , 1.09
Baseline				
<b>Age†</b>	1.00	0.98 , 1.01	0.99	0.98 , 1.00
<b>Sex (Female)</b>	0.67	0.46 , 0.99	1.03	0.83 , 1.28
<b>Incident patient</b>	0.73	0.47 , 1.13	0.91	0.71 , 1.17
Comorbidities				
<b>Cardiovascular disease</b>	1.09	0.72 , 1.66	1.07	0.83 , 1.37
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.46	0.11 , 1.95	1.41	1.01 , 1.95
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.09	0.58 , 2.05	1.48	1.15 , 1.89
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	1.98	0.87 , 4.51	1.07	0.69 , 1.64
<b>Congestive heart failure</b>	1.60	0.96 , 2.66	1.07	0.84 , 1.36
<b>Diabetes</b>	1.28	0.88 , 1.87	1.25	0.99 , 1.59
<b>Hyperlipidemia</b>	1.05	0.70 , 1.58	0.84	0.67 , 1.06
<b>Hypertension</b>	0.93	0.64 , 1.35	1.15	0.82 , 1.61
<b>Malignancy</b>	1.23	0.73 , 2.05	0.81	0.61 , 1.08
<b>Peripheral vascular disease</b>	0.96	0.52 , 1.76	1.23	0.96 , 1.59
Drug use				
<b>Steroids</b>	1.26	0.70 , 2.27	1.19	0.88 , 1.60

Tableau 15 : Risque de septicémie stratifié par historique d'hospitalisation pour infection

Parameter	Patients without prior hospitalization		Patients with prior hospitalization	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Heparin exposure				
<b>LMWH vs UFH</b>	0.73	0.43 , 1.26	1.01	0.73 , 1.40
Baseline				
<b>Age†</b>	1.01	0.99 , 1.03	0.99	0.98 , 1.00
<b>Sex (Female)</b>	0.54	0.29 , 0.97	0.81	0.60 , 1.09
<b>Incident patient</b>	0.93	0.50 , 1.73	0.62	0.45 , 0.85
Comorbidities				
<b>Cardiovascular disease</b>	1.26	0.72 , 2.19	1.06	0.74 , 1.52
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.00	0.00 , 0.00	1.30	0.82 , 2.05
<b>Chronic pulmonary disease</b>	0.97	0.40 , 2.31	1.84	1.32 , 2.56
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	3.25	1.28 , 8.25	1.37	0.80 , 2.34
<b>Congestive heart failure</b>	1.59	0.82 , 3.09	1.11	0.78 , 1.57
<b>Diabetes</b>	1.62	0.94 , 2.79	1.47	1.04 , 2.07
<b>Hyperlipidemia</b>	0.66	0.38 , 1.16	0.89	0.64 , 1.23
<b>Hypertension</b>	0.94	0.55 , 1.61	1.09	0.68 , 1.76
<b>Malignancy</b>	0.68	0.29 , 1.60	0.90	0.61 , 1.32
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.37	0.65 , 2.88	1.24	0.87 , 1.76
Drug use				
<b>Steroids</b>	2.02	0.98 , 4.17	1.57	1.06 , 2.30

Tableau 16 : Risque d'infection reliée à la dialyse stratifié par historique d'hospitalisation pour infection

Parameter	Patients without prior hospitalization		Patients with prior hospitalization	
	Adjusted HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Heparin exposure				
<b>LMWH vs UFH</b>	0.46	0.25 , 0.84	0.75	0.54 , 1.03
Baseline				
<b>Age†</b>	0.99	0.97 , 1.00	0.99	0.98 , 1.00
<b>Sex (Female)</b>	0.83	0.51 , 1.36	1.28	0.96 , 1.71
<b>Incident patient</b>	1.92	1.06 , 3.47	1.78	1.25 , 2.55
Comorbidities				
<b>Cardiovascular disease</b>	1.01	0.56 , 1.81	1.23	0.89 , 1.71
<b>Cerebrovascular disease</b>	1.03	0.24 , 4.44	1.41	0.90 , 2.21
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.12	0.48 , 2.61	1.19	0.85 , 1.68
<b>Cirrhosis or chronic liver disease</b>	1.66	0.54 , 5.11	0.84	0.43 , 1.62
<b>Congestive heart failure</b>	1.79	0.90 , 3.57	1.02	0.74 , 1.41
<b>Diabetes</b>	0.85	0.51 , 1.43	1.06	0.78 , 1.44
<b>Hyperlipidemia</b>	1.62	0.96 , 2.75	0.85	0.62 , 1.15
<b>Hypertension</b>	0.92	0.57 , 1.51	1.16	0.74 , 1.81
<b>Malignancy</b>	1.74	0.91 , 3.33	0.71	0.47 , 1.06
<b>Peripheral vascular disease</b>	0.61	0.23 , 1.62	1.16	0.83 , 1.62
Drug use				
<b>Steroids</b>	0.79	0.31 , 2.02	0.85	0.55 , 1.32

## **Annexe VI. Différences de taux de fractures par site et par exposition**

Tableau 17 : Différence de taux de fracture ostéoporotique entre HBPM et HNF (par 10,000 patients-année)

<b>Site</b>	<b>Rate difference</b>	<b>95%CI</b>
<b>ALL SITES</b>	-2.30	-76.52 , 71.92
<b>ANKLE</b>	-1.35	-19.89 , 17.18
<b>FEMUR</b>	25.58	-32.70 , 83.85
<b>FOREARM FRACTURE</b>	-1.35	-19.89 , 17.19
<b>HUMERUS</b>	7.88	-9.10 , 24.87
<b>KNEE</b>	3.21	-11.09 , 17.51
<b>PELVIS</b>	-4.55	-16.31 , 7.22
<b>SHOULDER FRACTURE</b>	-3.02	-14.39 , 8.36
<b>WRIST</b>	1.77	-16.30 , 19.83



## Annexe VII. Analyses de sensibilité du risque de fracture pour différentes périodes d'exposition à l'héparine

Tableau 18 : Risque de fracture ostéoporotique après **un mois** d'exposition à l'héparine

Parameter	Hazard Ratio	95% CI
<b>Baseline</b>		
<b>Heparin Exposure LMWH (vs UFH)</b>	0.96	0.70 , 1.33
<b>Age (per year)</b>	1.02	1.01 , 1.04
<b>Male (vs female)</b>	1.25	0.95 , 1.65
<b>Incident patients (vs prevalent)</b>	0.90	0.66 , 1.23
<b>Hospitalization in prior year</b>	1.11	0.76 , 1.62
<b>Comorbidities</b>		
<b>Cardiovascular disease</b>	0.84	0.61 , 1.15
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.47	0.25 , 0.88
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.11	0.79 , 1.55
<b>Chronic liver disease</b>	1.13	0.61 , 2.09
<b>Congestive heart failure</b>	1.22	0.88 , 1.68
<b>Diabetes</b>	1.33	0.98 , 1.80
<b>Hyperlipidemia</b>	1.20	0.86 , 1.69
<b>Hypertension</b>	0.80	0.54 , 1.16
<b>Malignancy</b>	1.58	1.15 , 2.17
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.21	0.87 , 1.67
<b>Rheumatoid arthritis</b>	1.49	0.61 , 3.68
<b>Osteoporosis</b>	1.05	0.64 , 1.74
<b>Prior fracture</b>	5.39	3.47 , 8.37
<b>Drug use 6 months prior</b>		
<b>NSAID</b>	0.91	0.66 , 1.24
<b>Steroids</b>	0.99	0.68 , 1.46
<b>Calcium</b>	0.89	0.54 , 1.46
<b>Vitamin D</b>	1.30	0.95 , 1.79
<b>Phosphorus chelating agents</b>	0.97	0.57 , 1.65
<b>Cinacalcet</b>	0.49	0.07 , 3.51

Tableau 19 : Risque de fracture ostéoporotique après **deux mois** d'exposition à l'héparine

<b>Parameter</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>Baseline</b>		
<b>Heparin Exposure LMWH (vs UFH)</b>	0.95	0.68 , 1.32
<b>Age (per year)</b>	1.02	1.01 , 1.03
<b>Male (vs female)</b>	1.29	0.97 , 1.71
<b>Incident patients (vs prevalent)</b>	0.85	0.62 , 1.17
<b>Hospitalization in prior year</b>	1.11	0.75 , 1.63
<b>Comorbidities</b>		
<b>Cardiovascular disease</b>	0.86	0.62 , 1.19
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.50	0.27 , 0.93
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.11	0.79 , 1.58
<b>Chronic liver disease</b>	1.18	0.64 , 2.19
<b>Congestive heart failure</b>	1.19	0.85 , 1.65
<b>Diabetes</b>	1.32	0.97 , 1.80
<b>Hyperlipidemia</b>	1.19	0.85 , 1.68
<b>Hypertension</b>	0.78	0.53 , 1.15
<b>Malignancy</b>	1.53	1.10 , 2.12
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.25	0.90 , 1.74
<b>Rheumatoid arthritis</b>	1.52	0.62 , 3.76
<b>Osteoporosis</b>	1.08	0.63 , 1.82
<b>Prior fracture</b>	3.55	2.12 , 5.93
<b>Drug use 6 months prior</b>		
<b>NSAID</b>	0.86	0.62 , 1.18
<b>Steroids</b>	0.98	0.66 , 1.45
<b>Calcium</b>	0.99	0.59 , 1.67
<b>Vitamin D</b>	1.35	0.98 , 1.88
<b>Phosphorus chelating agents</b>	0.84	0.49 , 1.45
<b>Cinacalcet</b>	0.54	0.07 , 3.89

Tableau 20 : Risque de fracture ostéoporotique après **six mois** d'exposition à l'héparine

<b>Parameter</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% CI</b>
<b>Baseline</b>		
<b>Heparin Exposure LMWH (vs UFH)</b>	0.94	0.64 , 1.38
<b>Age (per year)</b>	1.02	1.01 , 1.04
<b>Male (vs female)</b>	1.28	0.93 , 1.75
<b>Incident patients (vs prevalent)</b>	0.85	0.60 , 1.20
<b>Hospitalization in prior year</b>	1.22	0.80 , 1.87
<b>Comorbidities</b>		
<b>Cardiovascular disease</b>	0.98	0.68 , 1.40
<b>Cerebrovascular disease</b>	0.53	0.27 , 1.06
<b>Chronic pulmonary disease</b>	1.18	0.79 , 1.75
<b>Chronic liver disease</b>	1.24	0.63 , 2.46
<b>Congestive heart failure</b>	1.00	0.69 , 1.47
<b>Diabetes</b>	1.11	0.79 , 1.56
<b>Hyperlipidemia</b>	1.03	0.71 , 1.50
<b>Hypertension</b>	0.79	0.52 , 1.21
<b>Malignancy</b>	1.41	0.97 , 2.04
<b>Peripheral vascular disease</b>	1.30	0.90 , 1.89
<b>Rheumatoid arthritis</b>	1.90	0.76 , 4.75
<b>Osteoporosis</b>	1.10	0.59 , 2.03
<b>Prior fracture</b>	1.43	0.66 , 3.13
<b>Drug use 6 months prior</b>		
<b>NSAID</b>	0.84	0.59 , 1.20
<b>Steroids</b>	0.97	0.62 , 1.52
<b>Calcium</b>	0.99	0.55 , 1.78
<b>Vitamin D</b>	1.19	0.83 , 1.70
<b>Phosphorus chelating agents</b>	0.82	0.44 , 1.53
<b>Cinacalcet</b>	0.68	0.09 , 4.97