

## 혈액투석 중에 발생한 헤파린에 의한 전신 두드러기 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

박한정 · 성준모 · 김무정 · 최길순 · 예영민 · 박해심

### A Case of Generalized Urticaria Induced by Heparin during Hemodialysis

Han-Jung Park, Jun-Mo Sung, Moo-Jung Kim, Gil-Soon Choi, Young-Min Ye and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Heparin is used for thromboprophylaxis in patients on hemodialysis, hemofiltration or continuous renal replacement therapies. Heparin-related immediate-type hypersensitivity reactions such as urticaria, angioedema or bronchospasm are very rare, and only a few cases of anaphylaxis-like responses have been described. We experienced the case of a 67-year-old female patient with an end-stage renal disease who presented generalized urticaria induced by heparin during hemodialysis. She began to experience recurrent itching and generalized urticaria after 2 weeks of the initiation of hemodialysis. The episodes started within 30 minutes of hemodialysis with heparin infusion; either sodium heparin or dalteparin (low molecular weight heparin) was used. Utilization of different dialyzers was unable to avoid the episodes, and these symptoms could be reduced when she was treated with heparin-free hemo-

dialysis. She had no previous history of allergic diseases. In order to confirm the causative agent, we measured serum specific IgE antibodies against ethylene oxide, latex and formaldehyde using immunoCAP (Phadia, Sweden) and obtained negative results. Although skin prick tests and intradermal tests to the used heparin showed negative results, the intravenous provocation test using 1,500 U of heparin (with a bolus-loading dose of 1,000 U and a continuous intravenous infusion of 500 U for 3 hours) reproduced an immediate-onset generalized urticaria with itching sensation. We report herein a case of heparin-induced urticaria during hemodialysis in Korea. Because of increasing use of heparin in medical practice, physicians should be aware of possible immediate hypersensitivity reactions to this medication. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:69-73)

**Key words:** Hypersensitivity, Hemodialysis, Anticoagulant

## 서 론

헤파린은 Jay McLean에 의하여 1916년에 발견되었으며, 고등동물의 간이나 폐 등 모세혈관이 많은 장기 및 혈액 속에 있다.<sup>1)</sup> 임상적으로 사용하는 헤파린은 보통 소의 폐나 돼지의 소장 점막에서 추출되어 효소 및 화학적 처리를 거쳐 만들어지며, 분자량은 12~15 kDa의 황화다탄당(sulfated polysaccharide)이다.<sup>2)</sup> 헤파린은 혈액응고저지 작용이 강하므로 혈액투석이나 혈액여과, 지속적인 신대체요법을 받는 환자들에서 혈전을 예방하려는 목적으로 사용된다. 헤파린 치료의

가장 흔한 부작용은 출혈이다. 헤파린에 의한 면역매개반응은 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia), 피부괴사와 습진 등이 널리 보고되었다.<sup>3)</sup> 두드러기나 혈관부종, 기도수축, 아나필락시스 등의 헤파린과 관련된 즉시형 과민반응은 잘 알려져 있지만, 실제로 발생 빈도는 매우 낮다. 국외에서는 헤파린에 의한 즉시형 과민반응에 대한 보고가 있으나,<sup>4,5)</sup> 아직까지 국내 보고는 없는 실정이다.

최근 저자들은 혈액투석을 받는 67세 여자 환자에서 투석 중 투여되는 헤파린에 의한 전신 두드러기 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 라○○, 67세, 여자

**주 소:** 전신 두드러기

**현병력:** 5년 전에 고혈압을 진단받고 항고혈압약을 복용 중이었으며, 3년 전에 만성 피로감과 전신부종을 주소로

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지  
아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실  
우: 442-821  
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154  
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2008년 10월 10일, 심사일: 2008년 12월 9일  
게재확정일: 2008년 12월 23일

만성신질환을 진단받았고, 내원 한 달 전부터 주 3회의 혈액투석을 시작하였다. 혈액투석을 시작할 당시에는 3시간 동안 혈액투석을 시행하여도 손, 발의 소양감 외 특이 소견이 없었으나 2주 후부터는 투석 시작 30분 후 전신에 소양증을 동반한 두드러기가 발생하였다. 증상은 혈액투석 할 때마다 반복적으로 발생하였고, 하루 정도 지속된 후 저절로 회복되었다.

**과거력:** 천식이나 알레르기비염, 식품알레르기 등의 과거력은 없었으며, 5년 전부터 고혈압으로 amlodipine 5 mg, valsartan 40 mg, 3년 전부터 만성신부전으로 calcium carbonate 100 mg 하루 2회, rocaltrol 0.25  $\mu$ g을 복용 중이었다. 2년 전 발치 후 복용한 약물에 의하여 전신 두드러기가 발생한 적이 있었으나, 약물 알레르기에 대한 검사는 시행받지 않았다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 환자의 생체 징후는 안정적이었으며

몸통과 팔, 다리에 두드러기 소견이 보였으며, 입술이나 눈 주위의 혈관부종은 관찰되지 않았다. 청진에서 호흡음은 깨끗하였고 천명음은 들리지 않았으며 심음도 규칙적이었다. 복부, 사지, 신경학적 검사에서는 특이 소견이 없었다.

**검사 소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액 도말 검사에서 혈색소 8.7 mg/dL, 백혈구 10,100/ $\mu$ L (중성구 71.84%, 림프구 18.0%, 단핵구 9.5%, 호산구 0.3%, 호염기구 0.4%), 혈소판 207,000/ $\mu$ L였고, 혈액 화학 검사에서 BUN 33.9 mg/dL, creatinine 4.5 mg/dL였고, 간기능 검사는 정상이었다. 항핵항체는 음성이었으며, C3와 C4는 각각 120 mg/dL와 132 mg/dL로 정상 범위였다. 갑상선에 대한 자가항체도 모두 음성이었다.

혈청 총 IgE 항체는 41 kU/L이고 주요 흡입항원인 집먼지진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*)과 돼지풀(ragweed)과 쑥(mugwort), 오리나무(alder)와 잔디 화



**Fig. 1.** The patient shows generalized urticaria at 30 minutes after the hemodialysis session with heparin infusion [before (A) and after hemodialysis (B)].

분에 대한 특이 IgE 항체는 모두 음성 소견을 보였고, ECP는 15.20 ug/L (정상치 0~13.50 ug/L)로 증가되어 있었다. 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide, ETO), 라텍스, 폼알데하이드에 대한 특이 IgE 항체는 모두 음성이었다.

**피부시험:** 혈액투석 할 때 환자에게 사용되었던 헤파린(중외제약) 뿐만 아니라 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)인 dalteparin (fragmin<sup>®</sup>, 한국화이자)과 enoxaparin (clexane<sup>®</sup>, 사토피-아벤티스 코리아), argatroban (novastan<sup>®</sup>, 현대약품), 대체 항응고제로 쓸 수 있는 nafamostat mesilate (futan<sup>®</sup>, 에스케이케미칼)을 이용하여 피부단자시험과 피내시험을 시행하였다. 검사에 이용한 시약은 모두 1 : 1,000, 1 : 100, 1 : 10으로 희석하여 단계적으로 검사를 시행하였으며, 20분, 24, 72시간 후 결과를 판정하였다. Nafamostat mesilate에 대하여 피내시험에서 시행 20분 쯤 1 : 10으로 희석한 용액에서 양성 반응이 나타났고, 그 외 다른 시약에 대하여는 피부단자시험과 피내시험 모두에서 음성 반응을 나타내었다.

**임상경과 및 치료:** 환자는 투석을 시행할 때마다 반복적으로 전신 두드러기가 발생하였다. 고혈압약 중 valsartan의 투약은 중단하였으며, 투석막이 두드러기의 원인일 가능성을 고려하여 여러 회사의 제품으로 교체하여 투석을 시행하였으나 두드러기는 여전히 발생하였다. 헤파린에 의한 과민반응의 가능성을 고려하여 헤파린을 사용하지 않고 투석을 시행하였을 때 두드러기는 발생하였지만, 그 정도는 경미하였다. 그러나 반복적인 투석관 내의 혈액응고로 인하여 혈액투석을 지속할 수 없었고, 다시 헤파린을 사용하여 혈액투석을 시행하자 30분 경과 후에 심한 전신 두드러기가 발생하였다(Fig. 1). 헤파린을 대신하여 저분자량 헤파린인 dalteparin을 투여하였을 때에도 심한 전신 두드러기가 발생하였다. 환자는 혈액투석과 관련하여 헤파린에 의한 두드러기로 진단하였으며, 이후 경구 항히스타민제를 사용하면서 혈액투석을 시행받고 있다. 항히스타민제를 투여함에도 여전히 투석할 때마다 전신 두드러기가 발생하고 있지만, 소양감 등 환자가 느끼는 불편감은 이전에 비하여 훨씬 덜 하고, 두드러기 지속시간도 감소하여 현재의 치료를 유지하고 있다.

## 고 찰

혈액투석을 받는 환자에서 헤파린에 의한 과민반응은 잘 알려져 있지만,<sup>3,6)</sup> 혈액투석 할 때 헤파린이 항응고제로 널리 사용되는 것을 고려하면 매우 드문 편이다.<sup>4,5)</sup> 혈액투석 환자에서 발생하는 헤파린에 의한 과민반응의 발병기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 헤파린은 모든 종류의 과민반응을 일으킬 수 있는데,<sup>3,6)</sup> 가장 흔한 반응은 세포매개성반응(제 IV형

과민반응)으로 홍반성 반이나 반구진 발진이 나타날 수 있다.<sup>7)</sup> 가장 위험한 것은 헤파린 특이 IgG 항체매개반응(제 II형 과민반응)에 의한 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia)으로,<sup>8)</sup> 사망까지 초래할 수 있다. 또한 소양증, 두드러기, 결막염, 비염, 천식, 아나필락시스 등의 즉시형 과민반응(제 I형 과민반응)도 드물지만 보고되어 있다.<sup>4,5)</sup>

헤파린에 의한 과민반응의 진단은 주관적인 증상과, 헤파린을 이용한 피부단자시험, 피내시험, 첩포검사 등의 알레르기 피부시험과 피하 또는 정맥내 유발 검사 뿐 아니라 호흡기구 히스타민 유리능 검사 등의 *in vitro* 검사를 이용할 수 있다.<sup>3,6,9)</sup> 저분자량 헤파린(low-molecular weight heparin, LMWH)은 헤파린과 교차반응이 존재할 수 있으므로 알레르기 피부시험에 반드시 포함시켜 검사하여야 한다.<sup>10)</sup> 심한 전신반응의 위험성이 있는 경우에는 검사 약물을 1 : 1,000, 1 : 100, 1 : 10으로 희석하여 단계적으로 농도를 높이면서 검사를 진행한다. 피부단자시험과 피내시험의 결과판독은 투여 후 20분, 24, 48, 96시간까지 관찰한 후 판정한다. 피부단자시험 시행 후 20분 이내에 발생한 반응은 진정한 제 I 과민반응인 IgE 매개 반응이라고 판정하기 어려운데, 대개는 이러한 반응이 헤파린의 직접적인 히스타민 유리능에 의한 결과의 가능성이 있기 때문이다. 첩포검사는 지연형 과민반응을 진단하는데 좋은 검사 방법이다. 지연형 과민반응이 있는 환자에서 아나필락시스 등의 즉시형 과민반응의 발병 위험이 높은지에 대하여는 아직 확인된 바가 없지만, 이러한 가능성에 관하여는 항상 고려해야 한다. 헤파린에 의한 과민반응의 가장 신뢰성 있는 검사 방법은 피하 또는 정맥내 유발검사이다.<sup>3,6,9)</sup> 아나필락시스 등의 심한 전신적 알레르기반응이 있는 경우는 이러한 유발검사를 시행하는 것이 위험할 수 있으나 두드러기 등의 경한 반응을 경험한 환자에서는 시행해 볼 수 있다. 아나필락시스의 위험이 있는 환자에서는 호흡기구 히스타민 유리능 검사나 lymphocyte transformation test와 같은 *in vitro* 검사를 통하여 간접적으로 진단할 수 있다.<sup>9)</sup>

본 증례의 환자에서는 피부단자시험과 피내시험에서는 모두 음성 소견을 보였으나, 헤파린을 사용하지 않고 투석을 시행하였을 때 전신 두드러기가 경감되었다가, 반복적인 투석관 내의 혈액응고에 의하여 투석을 유지하기 어려워 헤파린을 재투여 하였을 때 다시 심한 전신 두드러기가 발생하여 헤파린에 의한 즉시형 과민반응을 확진할 수 있었다. 또한 헤파린 뿐만 아니라 저분자량 헤파린인 dalteparin의 투여에도 전신 두드러기가 발생하여 둘 간의 교차반응의 가능성을 생각할 수 있다. 그러나 이러한 과민반응이 헤파린 자체 물질이 아닌 parabens과 같은 첨가물이나 제조할 때 포함될 수 있는 오염물질에 대한 과민반응일 수 있다.<sup>11)</sup> 실제로 2007년 11월 이후 미국과 독일 등에서 혈액투석 할 때 사용한 헤파린

과 관련된 호흡곤란 및 두드러기 등과 같은 즉시형 과민반응이 집단적으로 보고된 바 있는데,<sup>12)</sup> 이는 중국의 원료로 제조된 Baxter사의 헤파린의 사용과 관련이 있었고, 헤파린 제조 과정에서 오염물질인 과황산화 콘드로이틴황산(oversulfated chondroitin sulfate)이 첨가된 것과 관련이 있었다.<sup>13)</sup> 본 증례의 경우, 헤파린을 투여하지 않았을 때에도 경미하지만 두드러기 반응이 나타났던 것은 헤파린이 과민반응의 주요 원인이지만, 투석 할 때에 노출되는 다른 화학물질 등에 대한 과민반응이 공존할 가능성을 배제할 수 없다.

헤파린 이외에도 혈액투석 할 때 사용되는 다양한 물질에 의하여 과민반응이 일어날 수 있다. 살균이나 소독을 위해 사용하는 에틸렌옥사이드(ethylene oxide, ETO)나 포름알데하이드, 투석막, 라텍스 뿐만 아니라, chlorhexidine (히비탄)이나 povidone-iodine (베타딘) 등과 같은 국소 소독약제에 대한 과민반응 또한 가능하다.<sup>9)</sup> ETO는 생물학기기의 살균을 위하여 광범위하게 사용되어 왔고, 혈액투석 동안 가장 흔하게 과민반응을 일으키는 물질로 보고되었고,<sup>14)</sup> 주로 IgE 매개 반응에 의한다.<sup>15)</sup> ETO는 낮은 농도에서조차 매우 자극적이므로 최근에는 투석실에서 투석막이나 투석에 사용되는 튜브 등의 소독에 ETO 가스 살균 대신에  $\gamma$ -radiation이나 steam과 같은 살균 방식으로 대체하고 있다.<sup>16)</sup> 그러나 투석 바늘이나 병원에서 사용되는 대부분의 주사기 등은 ETO 가스에 의해 살균되어 지는 것이므로 투석환자들은 여전히 ETO에 노출될 위험성이 있으며, 이러한 노출을 최소화하기 위하여 투석 전 투석막과 투석에 사용되는 튜브나 투석 바늘 등을 식염수를 이용하여 이중으로 헹구어(double-rinse)내는 방법을 사용하고 있다.<sup>16)</sup> 라텍스에 의한 과민반응은 이미 잘 알려져 있으며, 혈액투석을 받는 환자는 라텍스에 자주 노출이 되므로 감작될 위험이 높다.<sup>17)</sup> 소독에 사용되는 포름알데하이드 역시 투석환자는 노출될 기회가 많으므로 과민반응을 일으킬 수 있다.<sup>18)</sup> ETO, 라텍스, 포름알데하이드는 immunoCAP 시스템을 이용하여 특이 IgE 항체를 측정할 수 있다. 본 증례의 환자는 투석에 사용한 투석막은 steam 방식을 이용하여 소독된 것이었으며, ETO, 라텍스, 포름알데하이드에 대한 특이 IgE 항체는 모두 음성이었다.

혈액투석에 사용되는 투석막 또한 과민반응을 일으킬 수 있는데, cellulose와 같이 생체부적합한 투석막은 보체계를 활성화시켜 호흡곤란이나 천명, 혈관부종 등을 유발시킬 수 있으며, C3a와 C5a와 같은 아나필락토신의 생성은 아나필락시스의 발생과도 관련이 있다.<sup>19)</sup> 그러나 생체적합성의 투석막, 특히 polysulfone 재질의 투석막과 관련된 과민반응의 보고는 거의 없다.<sup>20)</sup> 본 증례의 환자는 평소 polysulfone 재질의 투석막을 사용하고 있었으며, 투석막이 과민반응의 원인일 가능성을 고려하여 다른 제조사에서 만든 세 종류의 투석막으로

교체하며 투석을 시행하였으나 여전히 전신 두드러기가 유발되었다. 또한 환자는 투석 전 베타딘을 이용하여 투석도관 삽입부의 소독을 하였는데, 이때 국소 발적이나 가려움과 같은 알레르기 반응은 관찰되지 않았으며, 소독을 위하여 chlorhexidine은 사용되지 않았으므로 원인에서 제외하였다. ACE inhibitor나 angiotensin receptor blocker (ARB)는 bradykinin과 관련하여 아나필락시스의 위험성을 높일 수 있으므로 복용 중이던 ARB 제제인 valsartan은 투약 중단하였다.

혈액투석 환자에서 헤파린에 의한 과민반응이 있는 경우 대부분은 스테로이드나 항히스타민제를 투여하면 호전될 수 있다. 그러나 아나필락시스와 같이 심한 전신반응이 있는 경우 혈액투석 시 헤파린을 사용하지 못하므로 무헤파린 혈액투석, 대체 항응고제 이용, 복막투석으로의 전환 등을 고려해 볼 수 있다. 대체 항응고제의 선택 시 저분자량 헤파린은 헤파린과 교차반응이 있으므로 적합하지 않으며,<sup>10)</sup> 대개 argatroban, lepirudin, danaparoid나 nafamostat mesilate 등을 고려할 수 있다.<sup>21,22)</sup>

본 증례에서는 헤파린 없이 생리식염수 세척만으로는 투석 중 수 차례 여과기가 응고되어 4시간의 혈액투석을 유지하기가 어려워 대체 항응고제로 argatroban이나 nafamostat mesilate를 고려하여 피부반응 검사를 시행하였다. Argatroban은 피부단자시험과 피내시험 모두에서 음성반응을 보였으나, Nafamostat mesilate는 피내시험에서 양성반응을 보여 대체 항응고제로 argatroban을 고려할 수 있다. Argatroban은 혈액투석 시 0.1 mg/kg을 투석 전 주입하거나 투석 중 0.1~0.2 mg/kg/hr의 속도로 지속적으로 투여할 것을 추천하고 있다.<sup>21)</sup> 그러나 국내에서 혈액투석 환자에 있어 이러한 약제의 사용은 보험 적용의 제한 및 고가의 유지비가 문제이다. 본 증례의 환자는 항히스타민제를 병용하면서 헤파린을 사용하여 혈액투석을 하고 있으며, 투석 때마다 여전히 전신의 두드러기가 발생하지만 그 정도가 경미하여 이대로 유지 중이나, 증상이 악화되어 헤파린 유지가 불가능해지면 argatroban으로의 대체 항응고제로의 교체나 복막투석으로의 전환을 고려해야 할 것이다.

헤파린은 혈액투석 환자에서 흔히 사용되는 약제로, 드물기는 하지만 생명을 위협할 수 있는 아나필락시스를 포함한 두드러기나 혈관부종 등의 즉시형 과민반응을 일으킬 수 있고, 또한 여러 다른 물질에 의해서도 혈액투석과 관련되어 즉시형 과민반응이 일어날 수 있다. 따라서 임상사들은 혈액투석과 관련된 즉시형 과민반응의 여러 가능한 원인과, 이에 대한 적절한 대처가 필요하다.

## 결 론

저자들은 말기 신부전으로 혈액투석 중인 67세 여자 환자에서 혈액투석 시 발생하는 전신 두드러기 1예를 경험하고, 이는 헤파린에 의한 과민반응임을 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Marcum JA. The origin of the dispute over the discovery of heparin. *J Hist Med Allied Sci* 2000;55:37-66
- 2) Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74
- 3) Jappe U. Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: an update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:605-13
- 4) Katoh S, Terashima S, Nakahara Y, Yamada H, Tatsukawa H, Ida K, et al. Hypersensitivity to heparin; a case report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35:411-4
- 5) Berkun Y, Haviv YS, Schwartz LB, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1916-8
- 6) Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61:1432-40
- 7) Koch P. Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids. Tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2003;49:276-80
- 8) Charif R. Heparin-induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235-40
- 9) Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM, Stevens WJ. Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Allergy* 2006;61:211-20
- 10) Grassegger A. Delayed-type hypersensitivity and cross-reactivity to heparins and danaparoid: a prospective study. *Dermatol Surg* 2001;27:47-52
- 11) Sato K, Kazama JJ, Wada Y, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, et al. Hypersensitivity to paraoxybenzoic Acid esters (parabens) in a dialysis patient. *Nephron* 2002;92:728-9
- 12) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute allergic-type reactions among patients undergoing hemodialysis--multiple states, 2007-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:124-5
- 13) Kishimoto TK. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008;358:2457-67
- 14) Masin G. Hypersensitivity reactions to ethylene oxide: clinical experience. *Toxicol Sci* 1991;6:50-2
- 15) Rumpf KW. Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 1985;2:1385-7
- 16) Kraske GK. Severe hypersensitivity reaction during hemodialysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:217-20
- 17) Kalpaklioglu AF, Aydin G. Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk group? *Artif Organs* 1999;23:139-42
- 18) Maurice F. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:594-7
- 19) Hakim RM. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984;311:878-82
- 20) Ohashi N. A case of anaphylactoid shock induced by the BS polysulfone hemodialyzer but not by the F8-HPS polysulfone hemodialyzer. *Clin Nephrol* 2003;60:214-7
- 21) O'Shea SI. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003;16:61-7
- 22) Matsuo T. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:459-64