

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Der Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei instabiler Angina pectoris und nicht-transmuralem Myokardinfarkt

Huber K, Klein W, Niessner A

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6 (5)

265-273

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Der Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei instabiler Angina pectoris und nicht-transmuralem Myokardinfarkt

Kurt Huber, Alexander Niessner, Werner Klein*

Im vorliegenden Artikel wird die Anwendung unterschiedlicher niedermolekularer Heparine bei instabiler Angina und nicht-transmuralem Infarkt auf dem neuesten Stand der internationalen Datenlage besprochen. Dabei scheint Enoxaparin die höchste Effektivität unter den getesteten LMW-Heparinen in der Akutphase der Erkrankung zu besitzen, da zwei durchgeführte Studien (ESSENCE, TIMI-11B) signifikante Vorteile gegenüber Standard-Heparin nachgewiesen haben. Demgegenüber scheint Dalteparin Vorteile in der längerdauernden Anwendung nach der Akutphase zu haben (FRISC-II). Da die Patientenpopulationen in den bisher durchgeführten Studien aber nicht sicher vergleichbar sind, da zu wenig Daten über die mögliche klinische Bedeutung pharmakologischer Unterschiede der verschiedenen LMW-Heparine vorliegen, und vor allem, weil es keine prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien zwischen verschiedenen LMW-Heparinen gibt, kann derzeit nicht, durch wissenschaftliche Daten abgesichert, einem der untersuchten LMW-Heparine der Vorteil gegenüber einem anderen in dieser Indikation gegeben werden.

*In this article the efficacy of different low-molecular weight heparins (LMW-heparins) in patients with unstable angina and non-q-wave myocardial infarction compared to unfractionated heparin is discussed based on the results of recent trials. According to two trials (ESSENCE, TIMI-11B) enoxaparin seems to have the greatest antithrombin action among the different LMW-heparins in the acute phase of the disease because only enoxaparin could be shown to exhibit significantly higher efficacy compared to unfractionated heparin in these patients. On the other hand, dalteparin is the only LMW-heparin with proven long-term effects (FRISC-II). From a scientific point of view, these results are, however, not conclusive and there is no clear evidence for the advantage of one over another LMW-heparin in this indication, because patient populations in the trials were not comparable, less is known about pharmacological differences and their clinical consequences of the different LMW-heparins used in these studies, and because there exist no randomized, controlled „head-to-head“-trials of different LMW-heparins. **J Kardiol 1999; 6: 266–73***

Die konservative Behandlung der instabilen Angina pectoris hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Die neuen Therapieansätze zielen dabei auf die Verhinderung bzw. Reduzierung von Koronarthrombosen ab, die für die klinische Situation ursächlich verantwortlich sind. Akute Koronarthrombosen entstehen prinzipiell durch das Zusammenspiel zweier Thrombosebildungsmechanismen, einer frühen Plättchenaktivierung, -adhäsion und -aggregation, sowie einer Aktivierung von Thrombin im Rahmen der exogenen und endogenen Gerinnungskaskaden [1]. Thrombin führt nicht nur zu einer verstärkten Fibrinbildung, sondern ist gleichzeitig einer der stärksten Vasokonstriktoren und Stimulatoren der Thrombozytenaktivierung [2]. Von einer verbesserten Hemmung der Thrombinbildung erwartet man sich daher auch eine günstige Beeinflussung des klinischen Verlaufes akuter Koronarsyndrome, für die als Standardmedikamente bisher i.v. Nitrate, Betablocker, Thrombozyten-Aggregationshemmer (Aspirin) und Thrombin-Inhibitoren (Heparin) zur Verfügung standen.

Im vorliegenden Artikel wird auf den momentanen Wissensstand über die Anwendung von niedermolekularem Heparin (low molecular weight heparin, LMW-Heparin) im Vergleich zu Standard-Heparin bei instabiler Angina pectoris und nicht transmuralem Myokardinfarkt eingegangen.

Wirkmechanismus von Standard-Heparin und LMW-Heparin

Heparine sind antithrombotisch wirksam, indem sie die Antithrombin-III-vermittelte Hemmung von Thrombin und aktiviertem Faktor X katalysieren [3] (Abb. 1). Ein systemischer oder lokaler Mangel an Antithrombin-III kann daher die Heparinwirkung behindern. Es konnte gezeigt werden,

daß die Plasma-Antithrombin-III Konzentration besonders bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen vermindert sein kann [4], wobei eine Antithrombin-III Konzentration von > 120 % für eine adäquate Hemmung der Thrombinbildung notwendig sein dürfte [5]. Entsprechend dieser Ergebnisse wurde eine gleichzeitige Infusion von Antithrombin-III als unterstützende Maßnahme zur Heparintherapie im Rahmen einer Koronarangioplastie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris diskutiert, hat sich aber klinisch-praktisch bislang nicht durchgesetzt [6].

Unterschiede zwischen Standard-Heparin und LMW-Heparin

Die antithrombotische Wirkung von Standard-Heparin kann individuell sehr stark variieren [7]. Ursache dafür ist die individuell unterschiedlich ausgeprägte unspezifische Bindung von Standard-Heparin an Plasmaproteine und Endothelzellen [8]. Als Folge davon liegt die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) trotz körporgewichtsbezogener Dosierung von Standard-Heparin bei mehr als einem Drittel der behandelten Patienten außerhalb des therapeutischen Bereiches [7]. Daher sind regelmäßige Laborkontrollen der aPTT zur optimalen Dosisanpassung nötig. Wegen der kurzen biologischen Halbwertszeit von 40 Minuten muß Standard-Heparin entweder als Dauerinfusion, als Bolusinfusion in 6-stündlichen Abständen, oder als subkutane Injektion in 12-stündlichen Abständen appliziert werden, um einen konstanten Wirkspiegel zu erreichen. Bei akuten arteriellen thromboembolischen Ereignissen (z. B. bei instabiler Angina, als Begleittherapie nach koronaren Interventionen oder bei Thrombolysetherapie des akuten Myokardinfarktes) beträgt die Ziel-aPTT zwischen 50 und 85 Sekunden [9, 10] oder das 1½ bis 2½-fache des Norm-

wertes. Diese Angaben können, bedingt durch die Verwendung unterschiedlicher Assays, variieren.

Nebenwirkungen von Standard-Heparin sind in erster Linie Blutungskomplikationen, es können aber auch nach längerer Anwendung Osteoporose und Haarausfall auftreten. Sehr selten, dann aber meist schon nach kurzer Anwendungsdauer, kann es zum Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ-II (HIT-II) kommen [11, 12]. Weitere Nebenwirkungen sind Hautnekrosen und allergische Reaktionen [13, 14].

Während Standard-Heparin die Bildung von inaktiven Thrombin-Antithrombin III (TAT)-Komplexen potenziert und Faktor Xa zu etwa gleichen Anteilen inaktiviert (anti-Xa versus anti-IIa-Ratio = 1), führt LMW-Heparin im Gegensatz dazu hauptsächlich zu einer überwiegender Inaktivierung von Faktor Xa. Die anti-Xa/anti-IIa-Ratio beträgt für die verschiedenen LMW-Heparine zwischen 1,5 und 3,9 [15]. Wegen der längeren Halbwertszeit (ca. 4 Stunden nach s.c.-Applikation), der gleichmäßigen Aufnahme in die Zirkulation aus subkutanen Depots, sowie der geringen unspezifischen Proteinbindung ist eine laufende Kontrolle der LMW-Heparin-Therapie aus klinischen Gründen nicht erforderlich. Eine Messung der anti-Xa-Aktivität wird daher praktisch nur im Falle von Blutungskomplikationen empfohlen, um eine individuelle Überdosierung des Patienten als mögliche Ursache der Blutung zu belegen.

Entsprechend der längeren biologischen Halbwertszeit und der besseren Bioverfügbarkeit von LMW-Heparinen ist eine ein- bis zweimalige subkutane Applikation pro Tag in der Regel ausreichend [15]. Die Dosis wird körperlsgewichtsbezogen berechnet, wobei die für verschiedene thromboembolische Erkrankungen jeweils optimalen Dosisbereiche in prospektiven, randomisierten klinischen Studien ermittelt wurden.

Schwere Blutungen treten unter LMW-Heparinen vergleichsweise seltener auf als unter Standard-Heparin [15–17] und auch die Inzidenz von Heparin-assoziierten Thrombopenien ist deutlich geringer [11]. Wegen einer möglichen Kreuzreagibilität eignet sich LMW-Heparin aber nicht als Ersatzpräparat, wenn unter Standard-Heparin-Therapie eine HIT-II auftreten sollte. Auch unter LMW-Heparinen besteht nach Langzeitgabe Osteoporose-Gefahr. Allergische Hautreaktionen sind seltener als unter Standard-Heparin.

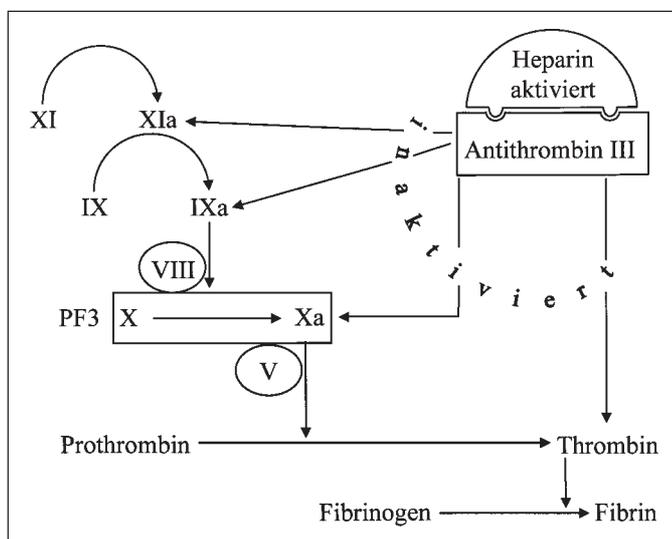


Abbildung 1: Thrombinhemmung durch Heparine

Unterschiede zwischen verschiedenen LMW-Heparinen

LMW-Heparine unterscheiden sich nicht nur in der antiXa/anti-IIa-Ratio, sondern unter anderem auch in ihrer unspezifischen Eiweißbindungskapazität, einer unterschiedlich ausgeprägten Neigung, Thrombozyten zu aktivieren oder den Tissue-Factor-Pathway zu beeinflussen [18–20]. Die Hauptursache für diese Unterschiede dürfte in der LMW-Heparin-Präparation selbst liegen, die sich aus unterschiedlichen Molekulargewichtsklassen mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften zusammensetzt. LMW-Heparine können daher nicht prinzipiell hinsichtlich ihrer Wirkung gleichgesetzt werden. Derzeit liegen nur wenige Untersuchungen vor, die sich mit der Erforschung solcher unterschiedlichen Eigenschaften verschiedener LMW-Heparine und deren möglicher Auswirkung auf die klinische Anwendung beschäftigt haben. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß diese unterschiedlichen Eigenschaften für unterschiedlich ausgeprägte klinische Wirkungen bei bestimmten Indikationen verantwortlich sind.

LMW-Heparin und instabile Angina pectoris: Klinische Studien

Gurfinkel und Mitarbeiter verglichen als erste bei einer relativ kleinen Zahl von Patienten mit instabiler Angina pectoris den Effekt des LMW-Heparins Nadroparin (Fraxiparin) + Aspirin gegenüber Standard-Heparin + Aspirin, sowie gegenüber Aspirin als Monotherapie. Dabei war die Behandlung mit LMW-Heparin signifikant besser als mit den beiden anderen Therapiegruppen [21].

Die FRISC-Studie untersuchte den Kurz- und Langzeiteffekt von Dalteparin + Aspirin (120 IU/kg 2 x/Tag über 6 Tage, danach 7500 IU/Tag bis zu 50 Tagen) gegenüber Aspirin als Monotherapie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder „non-q-wave“-Infarkt. Es wurde eine signifikante relative Risikoreduktion des gemeinsamen Endpunktes Tod oder Myokardinfarkt von 48% für die LMW-Heparin-Gruppe gefunden, ein Effekt, der auch nach 40 Tagen erhalten blieb [22].

In einer retrospektiven Subgruppenanalyse der FRISC-Studie konnte gezeigt werden, daß Patienten mit erhöhten Troponin T-Plasmaspiegeln zu Beginn des Einschlusses in die Studie von der längerfristigen Behandlung mit Dalteparin signifikant profitierten (Ereignisreduktion nach 40 Tagen von 14,2% auf 7,4%; $p < 0,01$) [23].

In der FRIC-Studie [24] konnte gezeigt werden, daß in der Akutphase der Erkrankung (in den ersten 6 Tagen) Dalteparin + Aspirin (120 IU/kg 2 x/Tag) gegenüber Aspirin + Standard-Heparin (aPTT-kontrolliert) keine signifikanten Vorteile zeigt, daß aber der vereinfachte Applikationsmodus für die Verwendung von Dalteparin spricht. Eine Nachbehandlung bis zu 45 Tagen mit Aspirin oder Aspirin + Dalteparin (in einer Fixdosis von 7500 IU/Tag) zeigte keine weitere Verbesserung der initialen Ergebnisse: die kombinierten Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, wiederkehrende Angina pectoris) waren in beiden Gruppen gleich häufig (12,3%).

In der ESSENCE-Studie konnte erstmals gezeigt werden, daß Enoxaparin + Aspirin (1 mg/kg 2 x/Tag für 2–8 Tage) dem Behandlungsschema Standard-Heparin + Aspirin (aPTT kontrolliert) signifikant überlegen war [25]: die Häufigkeit der kombinierten Endpunkte Tod, Myokardinfarkt und wiederkehrende Angina pectoris war in der Enoxaparin-Gruppe nach 14 Tagen um 14,5% und nach 30 Tagen um 15%

geringer als unter Placebo ($p < 0,02$). Auch die Notwendigkeit akut revaskularisierender Maßnahmen verringerte sich signifikant (um 16% nach 30 Tagen). Die Rate an schweren Nebenwirkungen war vergleichbar. Lediglich die Inzidenz an klinisch unbedeutenden Blutungen (vor allem an Punktionsstellen und an den Schleimhäuten) war in der LMW-Heparin Gruppe signifikant höher (18,4 vs. 14,2%) als unter Standard-Heparin. Vorläufige Ergebnisse des Langzeit-Follow-up zeigen, daß dieser signifikante Wirkunterschied auch noch nach einem Jahr nachweisbar ist (Enoxaparin: 32,0%; Standard-Heparin: 35,7%; $p = 0,022$) [26]. In einer Substudie der ESSENCE-Studie konnte ferner gezeigt werden, daß die Gesamt-Behandlungskosten mit Enoxaparin nach 30 Tagen auch kostengünstiger sind als mit Standard-Heparin ($p < 0,04$) [27].

In den Tabellen 1 und 2 sind die Studien-Designs und die wichtigsten Studienergebnisse (Risikoreduktion) der publizierten Studien zum Thema LMW-Heparine und instabile Angina zusammengefaßt.

Präliminäre Daten aus der TIMI-11B-Studie [28], die ebenfalls mit Enoxaparin durchgeführt wurde, haben die Daten aus der ESSENCE-Studie bestätigt (E. Antman, Präsentation anlässlich des Kongresses der European Society of Cardiology, ESC, Wien 1998). Bei vergleichbaren Studienpopulationen war die TIMI-11B Studie in zwei Punkten zur ESSENCE-Studie verschieden: Es wurde die Enoxaparin-Therapie mit einer Einmal-Bolusgabe (30 mg i.v.) begonnen, und es wurde der Effekt einer Langzeitbehandlung (über 40 Tage) mit gewichtsadaptiertem Enoxaparin + Aspirin (bei Patienten mit < 65 kg: 40 mg 2 x/Tag s.c.; bei Patienten mit > 65 kg: 60 mg 2 x/Tag) gegenüber Placebogabe + Aspirin verglichen [28]. Es zeigte sich erneut eine signifikant bessere Effizienz von Enoxaparin gegenüber aPTT-kontrolliertem Standard-Heparin in der Behandlung der akuten Phase der Erkrankung. Eine Verlängerung der Behandlung mit LMW-Heparin über 40 Tage zeigte keinen zusätzlichen Benefit hinsichtlich der Reduktion von Endpunktereignissen (Tod, Infarkt, akute Revaskularisation), führte aber zu einer signifikant höheren Rate an schweren Blutungskomplikationen (Enoxaparin: 2,9%; Placebo: 1,5%; $p < 0,02$).

In der FRAX.IS-Studie wurde Fraxiparin im Vergleich zu Standard-Heparin bei Patienten mit instabiler Angina untersucht. Es konnte kein Vorteil von Fraxiparin gegenüber Standard-Heparin nachgewiesen werden (A. Leizorovicz, Präsentation anlässlich des Kongresses der European Society of Cardiology, ESC, Wien 1998).

Erst kürzlich wurden die vorläufigen Ergebnisse der FRISC-II-Studie präsentiert (ACC, 1999). In dieser Studie wurde früh-invasives und nicht-invasives Vorgehen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen verglichen und gleichzeitig der Effekt einer Langzeittherapie mit einer höheren Dosis von Dalteparin (je nach Gewicht 2 x 5000 bis 7500 U/Tag) untersucht. In der Dalteparin-Gruppe waren 1050 und in der Placebo-Gruppe 1055 Patienten. Nach 45-tägiger Behandlung mit Dalteparin war die Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt bei den mit Dalteparin behandelten Patienten 3,7% verglichen mit 6,5% für Patienten der Placebo-Gruppe ($p < 0,003$). Eine Weiterführung der Behandlung über 90 Tage zeigte keinen signifikanten Effekt mehr (Dalteparin: 6,7%; Placebo: 8,0%; $p < 0,2$). Die Zahl der Revaskularisationen war in der Dalteparin-Gruppe jedoch signifikant reduziert. Unter Langzeittherapie über 45 Tage hinaus kam es auch zu einer Zunahme der intrakraniellen Blutungen. Der Vorteil dieser Langzeittherapie über 45 Tage mit Dalteparin war nur bei Patienten nachweisbar, die konservativ behandelt wurden und nicht bei jenen, bei denen eine Intervention vorgenommen wurde. Entsprechend dieser Daten ist Dalteparin das erste LMW-Heparin, bei dem ein Langzeiteffekt nachgewiesen werden konnte.

Diskussion

Die Behandlung der instabilen Angina pectoris mit LMW-Heparinen ist der Therapie mit Standard-Heparin in der Akutphase der Erkrankung nach den bisherigen Erfahrungen und dem momentanen Stand der Studien ebenbürtig (Dalteparin, Fraxiparin) bis überlegen (Enoxaparin). Diesbezüglich zeigt Abbildung 2 eine Gegenüberstellung der Effektivität (angegeben durch die odds-ratio) der unterschiedlichen LMW-Heparine gegenüber Standard-Heparin in den erwähnten Vergleichs-Studien. In der längerfristigen Behandlung scheint hingegen Dalteparin den anderen beiden LMW-Heparinen überlegen zu sein.

Tabelle 1: Design publizierter LMW-Heparin Studien

Name (Publikations-jahr)	LMW-Heparin	Patientenzahl (LMW-H/Kontr)	Dosis	Therapiedauer	Kontrollgruppe	prim. Endpunkt		sek. Endpunkt	
						doppelt Tod, MI	dreifach Tod, MI, rez. AP	doppelt Tod, MI	dreifach Tod, MI, rez. AP
Gurfinkel (1995)	Nadroparin (= Fraxiparin)	219 (68/73+70)	akute Phase: 214 units Institute Choay [UIC]/kg KG anti-Xa/ 2x/Tag s. c.	5-7 Tage	A: ASS B: ASS +UF-H 400IU/kg/Tag i.v. (aPTT-kontrolliert 2xNorm)	6 Tage	rez. AP, MI, Tod, Notfalleingriff, starke Blutung	6 Tage	stille Ischämie, leichte Blutung
FRISC (1996)	Dalteparin	1506 (746/760)	akute Phase: 120 IU/kg KG 2x/Tag (max 10000 IU) s.c. chron. Phase: 7500 IU/Tag s.c.	~ 6 Tage 35-45 Tage	Plazebo s.c.	6 Tage	-	40/45 Tage	-
FRIC (1997)	Dalteparin	1482 (751/731)	akute Phase: 120 IU/kg KG 2x/Tag s.c. chron. Phase: 7500 IU/d s.c.	~ 6 Tage 45 Tage	UF-H: 5000 IU Bolus i.v., danach 1000 IU/h i.v. (aPTT-kontrolliert 1,5xNorm) oder nach 48 h 12500 IU 2x/Tag Placebo s.c.	-	45 Tage	-	6 Tage
ESSENCE (1997)	Enoxaparin	3171 (1607/1564)	1 mg/kg KG 2x/Tag s.c.	2-8 Tage	UF-H: 5000 IU Bolus i.v., danach Infusionen aPTT-kontrolliert (55-85sec)	-	14 Tage	48 Std. 14 Tage 30 Tage	48 Std. 30 Tage

LMW = low molecular weight; UF-H = unfraktioniertes Heparin; rez.AP = rezidivierende Angina pectoris; ASS = Aspirin

Die scheinbar effektivere Wirkung von Enoxaparin bei instabiler Angina und nicht-transmuralem Infarkt kann durch die unterschiedlichen Studienpopulationen (Patienten der ESSENCE und TIMI-11B-Studie waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie laut Kriterien instabiler als Patienten in der FRIC-Studie), oder auch durch Unterschiede im Optimum der Dosierung der jeweiligen LMW-Heparine erklärt werden. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit könnten bekannte unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften der verwendeten LMW-Heparine sein [18–20]. Allerdings ist es derzeit noch ungeklärt, inwieweit meßbare pharmakologische Unterschiede von klinisch nachweisbarer Bedeutung sind.

Obwohl aufgrund der momentanen Datenlage die Anwendung von Enoxaparin bei instabiler Angina pectoris und nicht-transmuralem Infarkt (letztes Ischämieereignis innerhalb von 24 Stunden) in der Akutphase am effektivsten erscheint, ist eine eindeutige Aussage über den Vorteil eines LMW-Heparins (Enoxaparin) gegenüber einem anderen (Dalteparin, Fraxiparin) wissenschaftlich nicht zulässig, solange keine prospektiven, randomisierten („head-to-head“) Vergleichsstudien bei identen Studienpopulationen und -indikationen vorliegen. Diese einschränkende Beurteilbarkeit möglicher Unterschiede zwischen den LMW-Heparinen muß derzeit auch auf den scheinbaren Vorteil von Dalteparin (FRISC-II-Studie) gegenüber Enoxaparin und Fraxiparin (kein Langzeiteffekt in TIMI 11B und FRAX.IS) hinsichtlich einer längerdauernden LMW-Heparin-Gabe (bis zu 45 Tagen) nach der Akutphase der Erkrankung angewandt werden.

Insgesamt gesehen haben LMW-Heparine aufgrund ihrer Effektivität und einfachen Applikationsweise bei vergleichsweise geringeren Nebenwirkungsraten die antithrombotische Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralem Infarktes bereichert. Auch kostenmäßig dürften LMW-Heparine dem Standard-Heparin vergleichbar sein, wenn die Gesamtausgaben innerhalb eines 30-Tage-Follow up berücksichtigt werden.

Die vermehrte Anwendung von LMW-Heparinen im akuten Koronarsyndrom wirft aber auch neue Fragen auf,

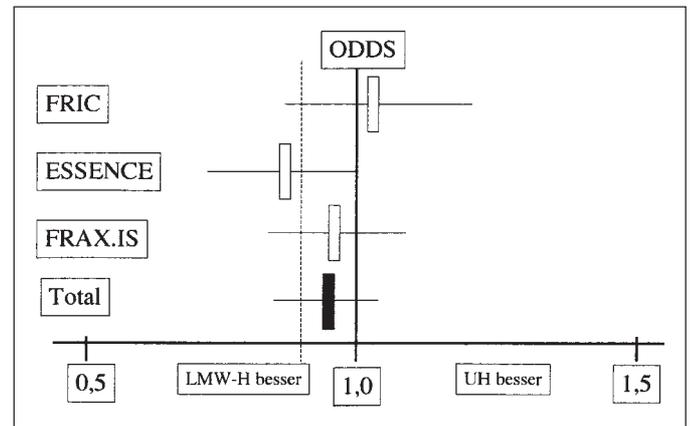


Abbildung 2: Effektivität von Dalteparin, Enoxaparin und Fraxiparin bei instabiler Angina und nicht-transmuralem Infarkt. LMW-H = niedermolekulares Heparin, UF-H = unfractioniertes Heparin. Die vertikale strichlierte Linie gibt den Signifikanzbereich an.

die durch bereits im Gange befindliche Studien beantwortet werden müssen. Diese Fragen betreffen in erster Linie die genaue therapeutische Vorgangsweise bei jenen Patienten, die nicht stabilisierbar sind und einer Thrombolyse-therapie, einer akuten Koronarintervention und/oder einer Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorenblocker (Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban etc.) unterzogen werden. In all diesen Fällen ist noch immer Standard-Heparin das thrombinhemmende Mittel der Wahl, da die optimale Dosierung der Begleittherapie mit Standard-Heparin aus zahlreichen Studien genau bekannt ist.

Literatur:

1. Huber K, Gulba D, Kaindl F. Acute coronary syndromes and their pathophysiological basis. *Fibrinolysis* 1997; 11: 1–10.
2. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
3. Bjork I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem* 1982; 48: 161–82.
4. Becker RC, Corraro JM, Bovill EG, Gore JM, Baker SP, Miller ML, Lucas FV, Alpert A. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990; 119: 1254–61.

Tabelle 2: Ergebnisse publizierter LMW-Heparin Studien - Risikoreduktion

Name (LMW-H)	Therapie in der akuten Phase ~ 6 d				längerfristige Therapie 30 – 45 d			
	doppelter Endpunkt absolute Werte (%)		dreifacher Endpunkt absolute Werte (%)		doppelter Endpunkt absolute Werte (%)		dreifacher Endpunkt absolute Werte (%)	
		RR		RR		RR		RR
Gurfinkel (Nadroparin = Fraxiparin)	n.d.		LMW-H: 22%		n.d.		n.d.	
			Kontrolle A: 59%	absolut: -37%				
			(p < 0,00001)	relativ: -63%				
			Kontrolle B: 63%	absolut: -41%				
			(p < 0,00001)	relativ: -65%				
FRISC (Dalteparin)	LMW-H: 1,8%	absolut: -3,0%	n.d.		LMW-H: 8,0%	absolut: -2,7%	n.d.	
	Placebo: 4,8%	relativ: -62,5%			Placebo: 10,7%	relativ: -25,2%		
	(p < 0,001)				(p = 0,07)			
FRIC (Dalteparin)	LMW-H: 3,9%	absolut: +0,3 %	LMW-H: 9,3%	absolut: +1,7%	LMW-H: 4,3%	absolut: -0,4%	LMW-H: 12,3%	absolut: 0,0%
	UF-H: 3,6%	relativ: +8,3%	UF-H: 7,6%	relativ: +22,4%	UF-H: 4,7%	relativ: -8,5%	UF-H: 12,3%	relativ: 0,0%
	(p = 0,8)		(p = 0,33)		(p = 0,76)		(p = 0,96)	
ESSENCE (Enoxaparin)	n.d.		n.d.		LMW-H: 6,2%	absolut: -1,5%	LMW-H: 19,8%	absolut: -3,5%
					UF-H: 7,7%	relativ: -20,4%	UF-H: 23,3%	relativ: -15,0%
					(p = 0,08)		(p = 0,016)	

RR = Risikoreduktion; absolut = absolute RR; relativ = relative RR; LMW-H = niedermolekulares Heparin; UF-H = unfractioniertes Heparin; n.d. = nicht durchgeführt;

Kontrolle A = Aspirin alleine; Kontrolle B = Aspirin+UF-H

5. Grip L, Blombäck M, Egberg N, Olsson A, Svane B, Velander M. Antithrombin III supplementation to patients undergoing PTCA for unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 443–9.
6. Huber K, Maurer G. Adjunctive infusion of antithrombin III during percutaneous transluminal coronary angiography. *Eur Heart J* 1997; 18: 362–3.
7. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a 'standard care' nomogram. *Arch Int Med* 1993; 119: 874–81.
8. Young E, Prins MH, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins. An important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992; 67: 639–43.
9. Hsia J, Hamilton WP, Kleiman N, Roberts R, Chaitman BR, Ross AM, for the Heparin-Aspirin Reperfusion Trial (HART) Investigators. A comparison between heparin and low-dose aspirin as adjunctive therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1433–7.
10. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, Roberts R, Siguenza M. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1992; 151: 333–7.
11. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–5.
12. Brieger DB, Mak K-H, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449–59.
13. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1–17.
14. Cosmi B, Hirsh J. Low molecular weight heparins. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 612–8.
15. Barrowcliffe TW. Annotation: low molecular weight heparin(s). *Br J Haematol* 1995; 90: 1–7.
16. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. *Circulation* 1994; 89: 1449–68.
17. Dolovich L, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism: an updated meta-analysis. *Vessels* 1997; 3: 4–11.
18. Stiekema JC, Van Griensven JMT, Van Dinther TG, Cohen AF. A cross-over comparison of the anti-clotting effect of three low molecular weight heparins and glycosaminoglycuronan. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 51–6.
19. Collignon F, Frydman A, Caplain H, Ozoux ML, Le Roux Y, Bouthier J, Thebault JJ. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin, and nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995; 73: 630–40.
20. Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bermes EWJ. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: S57–S64.
21. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313–8.
22. FRISC. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–8.
23. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–8.
24. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie GG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997; 95: 61–8.
25. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf R, Fox KAA, Premmureur J, Bigonzi F, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events Study Group (ESSENCE). A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.
26. Goodman S, Bigonzi F, Radley D, Le Iouer V, Gosset F, Cohen M. One-year follow-up of the ESSENCE trial (enoxaparin versus heparin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction). *Eur Heart J* 1998; 19: 50 (abstract P477).
27. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson-Ray L, DeLong ER, Turpie AGG, Califf RM, Weatherly B, Cohen M. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients. Results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998; 97: 1702–7.
28. Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Am Heart J* 1998; 135: S353–S360.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)