

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Antithrombotische Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz

Darius H, Hester K, Paar WD
Sanderink GJ

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2004; 11
(7-8), 313-316

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

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Antithrombotische Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz

H. Darius¹, K. Hester², G.-J. Sanderink³, W. D. Paar²

Kurzfassung: Verschiedene niedermolekulare Heparine sind zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose zugelassen. Enoxaparin hat außerdem eine Zulassung zur Behandlung des Akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebung. Da bei höhergradiger Niereninsuffizienz die Gefahr einer Kumulation besteht, sind in Deutschland alle niedermolekularen Heparine bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 30 ml/min kontraindiziert. In der vorliegenden Arbeit wird eine Übersicht über Studien zur Pharmakokinetik niedermolekularer Heparine bei Patienten mit Niereninsuffizienz gegeben. Sowohl randomisierte, kontrollierte klinische Studien als

auch Daten aus einem Behandlungsregister zur Therapie des Akuten Koronarsyndroms zeigen, daß auch bei Verwendung von unfractioniertem Heparin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit erhöhten Blutungsraten gerechnet werden muß.

Abstract: Antithrombotic Therapy with Low Molecular Weight Heparins in Renal Insufficiency.

Low molecular weight heparins are approved in the treatment of deep venous thrombosis. Enoxaparin is also approved for the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Due to the risk of accumu-

lation in more severe states of renal insufficiency, low molecular weight heparins are contraindicated in all patients with a creatinine clearance below 30 ml/min in Germany. The present paper summarizes studies on the pharmacokinetics of low molecular weight heparins in patients with renal insufficiency. Both, results from controlled clinical trials and data from a global registry on the treatment of acute coronary syndromes demonstrate that the use of unfractionated heparin in patients with severe renal failure also might be associated with higher bleeding rates. **J Kardiologie 2004; 11: 313-6.**

■ Einleitung

Niedermolekulare Heparine (low molecular weight heparins, LMWH) werden durch chemische oder enzymatische Spaltung aus hochmolekularen Heparinen gewonnen. Daher werden die früher hauptsächlich verwendeten hochmolekularen Heparine „unfractionierte Heparine“ (UFH) genannt. Heparine hemmen die Blutgerinnung im wesentlichen über eine Inhibition der aktivierten Faktoren II (IIa) und X (Xa). Der wesentliche pharmakologische Unterschied zwischen UFH und LMWH liegt im Verhältnis von Anti-Xa- zu Anti-IIa-Wirkung. LMWH haben eine im Vergleich zur Anti-IIa-Wirkung zehnfach höhere Anti-Xa-Wirkung. Vergleicht man die Anti-Xa-Aktivität von LMWH mit jener von UFH, so ist sie 3,4fach höher [1]. Da neben Molekulargewicht und antikoagulatorischer Wirkung auch Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen UFH und LMWH bestehen, erscheint es gerechtfertigt, von zwei verschiedenen Medikamentenklassen zu sprechen.

Die pharmakologische Differenzierung zwischen UFH und LMWH ist hinsichtlich der Nebenwirkungen klinisch relevant. So ist die Rate heparininduzierter Thrombozytopenien (HIT Typ II) und Osteoporose unter Langzeitanwendung bei LMWH deutlich geringer [2, 3]. Pathophysiologisch interessant und möglicherweise bei der Behandlung arterieller Thromben auch klinisch relevant ist die besonders ausgeprägte Inhibition der Tissue-Faktor-induzierten Thrombozytenaggregation durch LMWH [4].

Der Stellenwert von LMWH bei der Behandlung von tiefen Beinvenenthrombosen ist gesichert [5]. Dolovich [6] wertete 13 randomisierte Studien aus, die bis 1998 publiziert worden waren und insgesamt über 4000 Patienten eingeschlossen hatten. Sie fand eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmortalität bei LMWH-behandelten Patienten verglichen mit

einer UFH-Therapie. In Deutschland sind Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin zur Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT) zugelassen.

In zwei randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung des Akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris, Nicht-ST-Hebungsinfarkt) (ACS) wurde Enoxaparin mit UFH jeweils kombiniert mit Aspirin verglichen [7–10]. Enoxaparin erwies sich in beiden Studien als signifikant überlegen gegenüber UFH hinsichtlich der Endpunkte Myokardinfarkt, wiederkehrende Angina pectoris und Tod und wurde inzwischen zur Behandlung des ACS ohne ST-Hebung zugelassen. In einer Metaanalyse von 12 Studien mit insgesamt über 17.000 Patienten wurde gezeigt, daß die verschiedenen LMWH bei ACS ohne ST-Hebung mindestens gleich wirksam sind wie UFH [11]. Dies war insbesondere bei der Anwendung in der Akutphase der Fall. Bei einer Applikationsdauer von länger als 7 Tagen haben sich keine Vorteile der LMWH ergeben.

■ Pharmakokinetik niedermolekularer Heparine bei normaler Nierenfunktion

Aufgrund unterschiedlicher Präparation der verschiedenen LMWH aus UFH bestehen Variationen im mittleren Molekulargewicht und in der Verteilung des Molekulargewichtes. Diese sind Ursache pharmakokinetischer Unterschiede [12]. Laut Fachinformationen der verschiedenen pharmazeutischen Hersteller variiert die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Anti-Xa-Spiegels nach subkutaner Injektion von 3 bis 5 Stunden und die Eliminationshalbwertszeit von 1,3 bis über 5 Stunden. Die Bioverfügbarkeit der subkutan applizierten LMWH liegt im Bereich von 86–98 % [12]. Das Verteilungsvolumen entspricht weitgehend dem intravasalen Plasmavolumen.

Pharmakokinetische und klinische Daten bei der Behandlung des ACS ohne ST-Hebung haben zur Empfehlung geführt, eine PTCA nicht früher als 30 Minuten nach subkutaner Gabe von 1 mg/kg KG Enoxaparin durchzuführen, um eine ausreichende antikoagulatorische Wirkung zu gewährleisten. Sollte die letzte subkutane Gabe länger als 8 Stunden zurückliegen, so können mit einem zusätzlichen i. v. Bolus von 0,3 mg/kg KG für mindestens weitere 2 Stunden effektive Anti-Xa-Plasmaspiegel erreicht werden [13].

Aus der ¹I. Medizinischen Klinik, Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln, Deutschland, der ²Medizinischen Abteilung der Aventis Pharma Deutschland GmbH, Deutschland und der ³Aventis Pharma Drug Innovation & Approval, Frankreich.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. H. Darius, Direktor der I. Medizinischen Klinik, Klinikum Berlin-Neukölln, Vivantes Netzwerk für Gesundheit, D-12313 Berlin, Rudower Straße 48; E-Mail: harald.darius@vivantes.de

■ Pharmakokinetik niedermolekularer Heparine bei eingeschränkter Nierenfunktion

Da LMWH hauptsächlich über die Niere eliminiert werden, sind pharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt worden. Siguret et al. untersuchten den Verlauf der Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivitäten nach Gabe therapeutischer Dosen von Tinzaparin an 30 ältere Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion (Gruppe 1, $n = 8$, 20–29 ml/min; Gruppe 2, $n = 9$, 30–39 ml/min; Gruppe 3, $n = 6$, 40–49 ml/min und Gruppe 4, $n = 6$, ≥ 50 ml/min) [14]. Am Tag 10 der Therapie waren die mittleren maximalen Anti-Xa-Spiegel in der Gruppe mit der niedrigsten Kreatinin-clearance mit $0,77 \pm 0,19$ IU/ml tendenziell leicht höher als jene bei Patienten mit einer Clearance ≥ 50 ml/min ($0,71 \pm 0,19$ IU/ml).

Mismetti et al. legten Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Nadroparin nach Gabe therapeutischer Dosen an 24 Probanden und 12 Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion vor [15]. Von den 24 Probanden hatten 12 eine Kreatinin-clearance von 114 ± 5 ml/min, die anderen von 62 ± 6 ml/min. Die 12 Patienten mit TVT hatten eine Kreatinin-clearance von 76 ± 8 ml/min. Die Fläche unter der Kurve im Zeitraum von 0–24 h der Anti-Xa-Aktivität ($AUC_{0-24\text{ h}}$) betrug bei den Probanden mit normaler Nierenfunktion am 8. bis 10. Therapietag $15,0 \pm 2,3$ IU $\times$ ml $^{-1}$ $\times$ h $^{-1}$ verglichen mit einem tendenziell höheren Wert von $17,4 \pm 6,2$ IU $\times$ ml $^{-1}$ $\times$ h $^{-1}$ bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionseinschränkung. Sowohl für Tinzaparin als auch für Nadroparin finden sich somit Hinweise auf einen Einfluß der Nieren-

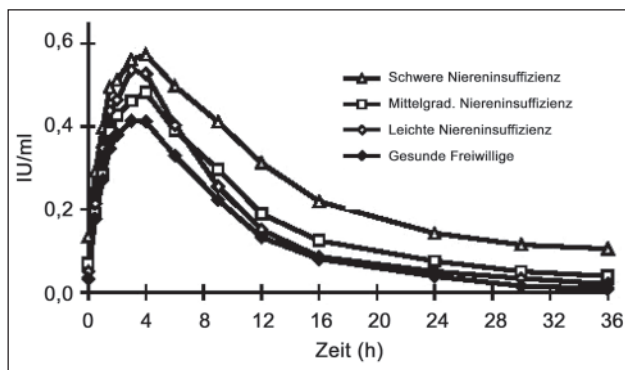


Abbildung 1: Mittlere Plasma-Anti-Xa-Aktivitäten bei 48 Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion ($n = 12$ je Gruppe) im steady state nach 4tägiger Applikation von 40 mg 1 $\times$ tgl. s.c. Enoxaparin. Reprinted from [17], © 2002, with permission from Elsevier.

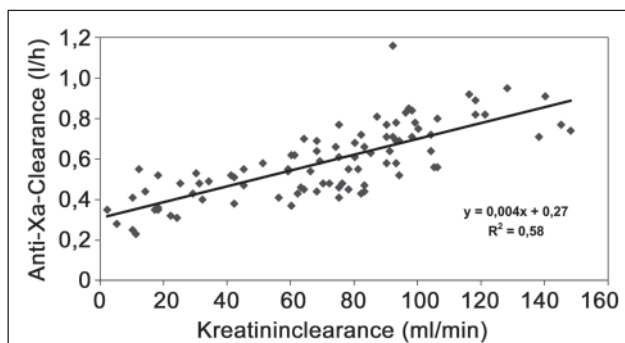


Abbildung 2: Einfluß der Nierenfunktionsstörung auf die Anti-Xa-Clearance bei den Dosierungen 1 mg/kg 2 $\times$ tgl. und 1,5 mg/kg 1 $\times$ tgl. Enoxaparin. Aventis Pharma, data on file, aus Investigator's brochure, mit freundlicher Genehmigung.

funktion auf die Anti-Xa-Werte, wobei Daten bei Patienten mit Kreatinin-clearances unter 20 ml/min nicht vorliegen.

Die ersten Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Enoxaparin bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden von Cadroy durchgeführt [16]. Im Gegensatz zu den zitierten Untersuchungen anderer LMWH wurde in dieser Studie die Clearance der Anti-Xa-Aktivität auch bei 12 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und einer durchschnittlichen Kreatinin-clearance von ca. 10 ml/min untersucht. Die Anti-Xa-Clearance war gegenüber Nierengesunden auf die Hälfte reduziert. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Maximalkonzentration ($A_{\max}$) oder des Verteilungsvolumens.

In einer kürzlich in den USA durchgeführten Studie wurde die Pharmakokinetik einer subkutanen 40-mg-Dosis von Enoxaparin bei 48 Freiwilligen, die hinsichtlich ihrer demographischen Werte vergleichbar waren, untersucht [17]. 12 Probanden hatten eine normale, die übrigen eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die Einteilung der Nierenfunktionseinschränkung erfolgte entsprechend der von der FDA publizierten Guideline in mild (50–79 ml/min), mittelgradig (30–49 ml/min) und schwer (< 30 ml/min). Enoxaparin wurde an 4 aufeinanderfolgenden Tagen einmal pro Tag subkutan appliziert.

Abbildung 1 zeigt die am Tag 4 gemessenen Plasma-Anti-Xa-Aktivitäten. Die Unterschiede der $A_{\max}$ -Werte sind nicht Folge einer veränderten Absorption, sondern resultieren aus den unterschiedlich hohen Talspiegeln vor der erneuten Gabe. Diese sind durch die verlängerte Elimination bedingt.

Die AUC von Enoxaparin war in der Gruppe mit leichter und mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung um 20 % bzw. 21 % erhöht. Bei der Gruppe der Patienten mit einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min fand sich eine deutliche Erhöhung der AUC von 65 %.

Die Pharmakokinetik nach Gabe der therapeutischen Dosis von zweimal 1 mg/kg KG oder 1 $\times$ 1,5 mg/kg KG pro Tag wurde von Guimart et al. untersucht (Manuskript in Vorbereitung). Gruppiert man die untersuchten Probanden entsprechend der FDA-Guideline, so wiesen 16 der 48 Probanden eine schwere Nierenfunktionseinschränkung auf. Nach Gabe von 1 mg/kg KG zweimal täglich fand sich bei schwerer Niereninsuffizienz eine Verdoppelung der Eliminationshalbwertszeit auf ca. 12 Stunden sowie eine Verdoppelung der AUC.

Der graphische Zusammenhang zwischen Anti-Xa-Plasma-Clearance und Kreatinin-clearance ist in Abbildung 2 dargestellt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß eine Nierenfunktionseinschränkung mit Clearancewerten bis zu 50 ml/min nur zu moderaten Veränderungen der Pharmakokinetik von Enoxaparin führt. Bei 30–49 ml/min findet sich bei zweimal täglicher Gabe der therapeutischen Dosis eine ca. 40%ige Zunahme der AUC. Ist die Kreatinin-clearance auf unter 30 ml/min eingeschränkt, so verdoppelt sich die AUC bei therapeutischer Dosierung.

■ Sicherheit niedermolekularer Heparine in therapeutischer Dosierung bei Nierenfunktionseinschränkung

Eine unlängst publizierte prospektive Pharmakovigilanzstudie zeigt sowohl für Tinzaparin als auch für Enoxaparin, daß

sich das Risiko einer Blutung bei Abfall der Kreatininclearance erhöht. Cestac et al. beschreiben ein relatives Risiko von 1,34 (95 %-CI: 1,12–1,65; $p < 0,005$) pro 10 ml/min Abfall [18].

Bei der Bewertung dieser Befunde sollte berücksichtigt werden, daß sowohl klinische Studien als auch Daten prospektiver Register zeigen, daß auch eine Therapie mit UFH bei Niereninsuffizienz mit erhöhten Blutungsraten einhergehen kann.

Nachdem eine sehr kleine Subgruppenanalyse der ESSENCE-Studie (59 Patienten mit einer Kreatininclearance unter 30 ml/min) Hinweise auf eine eventuell erhöhte Rate schwerer Blutungen erbracht hatte (4 von 28 Patienten unter Enoxaparin versus 2 von 31 Patienten unter UFH) [19], wurden die ESSENCE- und die TIMI-11B-Studie zwischenzeitlich detaillierter im Hinblick auf diese Fragestellung analysiert. Es wurden die Daten von 7081 randomisierten Patienten ausgewertet [7, 9, Data on file, Aventis Pharma] (Tab. 1). Als größere Blutung wurde ein Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dl gewertet, ein tödlicher Ausgang einer Blutung oder retroperitoneale, intrakranielle oder intraokulare Blutungen und Blutungen, die zu einem Bedarf von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten führten. Als kleinere Blutungen wurden alle klinisch relevanten Blutungen gewertet, die nicht als größere galten, beispielsweise Epistaxis, Ekchymosen oder makroskopische Hämaturie.

51 % (1792/3516) der Patienten in den Enoxaparingruppen der ESSENCE- und TIMI-11B-Studie wiesen eine milde (Kreatininclearance 50–79 ml/min) oder mittelgradige Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30–49 ml/min) auf. Bei einer Kreatininclearance zwischen 50 und 79 ml/min sind die Raten größerer Blutungen in der Enoxaparin- und der UFH-Gruppe identisch (1,3 %). Bei einer Clearance von 30–49 ml/min findet sich eine leicht erhöhte Blutungsrate unter Enoxaparin im Vergleich zu UFH (3,0 % vs. 1,1 %). Bei Werten unter 30 ml/min steigt die Blutungsrate sowohl bei UFH als auch bei Enoxaparin deutlich an.

Die Frage, ob UFH ein günstigeres Sicherheitsprofil bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz und ACS hat als LMWH, kann inzwischen auch in dem weltweit prospektiv durchgeführten Global Registry of Acute Coronary Syndromes (GRACE-Register) analysiert werden (<http://www.umassmed.edu/outcomes/grace/>) [20].

Collet et al. analysierten Daten von 13.325 Patienten mit ACS, deren Behandlungsverlauf in diesem Register dokumentiert worden war [21]. 3049 Patienten hatten eine mittelgradige Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatininclearance 30–60 ml/min) und 816 Patienten eine schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatininclearance < 30 ml/min) (Tab. 2).

Tabelle 1: Größere Blutungen bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion kombiniert aus der ESSENCE- und der TIMI-11B-Studie (Data on File, Aventis Pharma)

Kreatininclearance (ml/min)	UFH n (%)	Enoxaparin n (%)
< 30	4/69 (5,8)	5/67 (7,5)
30–49	5/472 (1,1)	14/464 (3,0)
50–49	18/1365 (1,3)	17/1328 (1,3)
≥ 80	10/1507 (0,7)	9/1599 (0,6)

Die mögliche Ursache dafür, daß auch unter unfractioniertem Heparin bei Niereninsuffizienz erhöhte Blutungsraten beobachtet werden, liegt in der Tatsache, daß UFH durch Kombination eines rasch sättigbaren, schnellen mit einem langsamen Eliminationsprozeß eliminiert wird [22]. Bei Niereninsuffizienz kommt es wahrscheinlich zu einer Verlangsamung des zweiten Eliminationsprozesses [23].

■ Fazit für die Praxis zur Therapie mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei therapeutischer Anwendung von LMWH bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz muß mit einer Kumulation gerechnet werden. In Deutschland ist die therapeutische Anwendung aller LMWH bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min kontraindiziert (vgl. Fachinformationen der einzelnen Präparate). Dieser starre Grenzwert ist in der Literatur nicht unumstritten [24]. Inwieweit zwischen den einzelnen Präparaten Unterschiede bei schwerer Niereninsuffizienz bestehen, ist schwer zu beurteilen, da die Pharmakokinetik bei den meisten Präparaten nur bis zu einer Kreatininclearance von minimal 20 ml/min untersucht wurde.

Klinische Studien und Registerdaten deuten darauf hin, daß auch bei Verwendung von UFH bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit einer vermehrten Blutungsneigung gerechnet werden muß [21, 25].

Bisher liegen keine größeren kontrollierten Studien zu einer Dosisreduktion bei höhergradiger Niereninsuffizienz vor. Collet et al. untersuchten prospektiv bei 111 Patienten die Anti-Xa-Spiegel nach Gabe von Enoxaparin an Patienten mit einer Kreatininclearance > 60 ml/min ($n = 55$), > 30 ml/min bis < 60 ml/min ($n = 28$) und < 30 ml/min ($n = 28$) und einem ACS [26]. Die Autoren führten eine Dosisreduktion auf ca. 65 % der Standarddosis bei den Patienten mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min durch. Die resultierenden mittleren Anti-Xa-Spiegel ($0,95 \pm 0,07$ IU/ml) in dieser Gruppe waren denjenigen in der Gruppe mit einer Kreatininclearance > 60 ml/min ohne Dosisreduktion vergleichbar ($1,01 \pm 0,05$ IU/ml).

Bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionseinschränkung (Kreatininclearance 30–50 ml/min) wird eine generelle Dosisreduktion nicht empfohlen, sie müssen aber im Hinblick auf Blutungszeichen besonders sorgfältig überwacht werden. Besteht die Möglichkeit der Anti-Xa-Bestimmung, so sollte dies bei diesen Patienten erwogen werden [23, 27, 28]. Patienten mit leichter Niereninsuffizienz können nach den vorliegenden Daten mit der üblichen therapeutischen Dosis behandelt werden.

Tabelle 2: Blutungsraten (%) bei 13.325 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und unterschiedlicher Nierenfunktion, deren Behandlungsverlauf im GRACE-Register dokumentiert wurde [21]

Kreatininclearance (ml/min)	UFH (%)	LMWH (%)
< 30	8	5
30–60	4	2
> 60	2	1

Ältere Patienten haben oft bereits bei noch normalem Serumkreatinin eine reduzierte Kreatininclearance. Hier empfiehlt sich eine Abschätzung der Kreatininclearance z. B. mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel [29].

Literatur

- Samama MM, Bara L, Gerotziakas GT. Mechanisms for the antithrombotic activity in man of low molecular weight heparins (LMWHs). *Haemostasis* 1994; 24: 105–17.
- 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.
- Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
- Ahmad S, Jeske WP, Ma O, Walenga JM, Fareed J. Inhibition of tissue factor-activated platelets by low-molecular-weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Thromb Res* 2001; 102: 143–51.
- Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular weight heparins and UFH in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269–77.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181–8.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593–601.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell G, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KAA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447–52.
- Antman EM, Cohen MD, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/Non-Q-wave infarction-TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602–8.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Iouer V, Fromell GJ, Demers C, Turpie AG, Califf RM, Fox KA, Langer A. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 693–8.
- 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: 1936–42.
- Samama MM, Gerotziakas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Sem Thromb Hemost* 2000; 26 (S1): 31–8.
- Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, Cohen M, Darius H, Ferguson JJ, Grines C, Karsch KR, Klienman NS, Moliterno DJ, Steg PG, Teirstein P, Van de Werf F, Wallentin L. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: An expert consensus. *Am Heart J* 2002; 144: 615–24.
- Siguret V, Pautas E, Février M, Wipff C, Durand-Gasselin, Laurent M, Andreux JP, d'Urso M, Gaussem P. 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: 800–4.
- Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Navarro C, Sié P, d'Azemar P, Necciari J, Duret JP, Gaud C, Decousus H, Boneu B. Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (Nadroparin). *Thromb Haemost* 1998; 79: 1162–5.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, Vernier I, Boneu B. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385–90.
- Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux MI, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225–31.
- Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Sié P, Fouladi A, Maupas E, Léger P, Fontan B, Massip P, Montastruc JP. Utilisation and safety of low molecular weight heparins. *Drug Safety* 2003; 26: 197–207.
- Berkowitz SD, Stinnett S, Cohen M, Fromell GJ, Bigonzi F, on behalf of the ESSENCE Investigators. Prospective comparison of hemorrhagic complications after treatment with Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1230–4.
- Eagle K. Lessons from GRACE: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2002; 4: Suppl. E: E24–E31.
- Collet JP, Agnelli G, Van de Werf FJ, Brieger D, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Gowda N, Montalescot, on behalf of the GRACE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: Ab 1026–101.
- Björnsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104–13.
- Reddan D, Szczech LA, O'Shea S, Califf RM. Anticoagulation in acute cardiac care in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2003; 145: 584–94.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Int Med* 2002; 162: 2605–9.
- Gulba DC, Lankes W, Lopez-Sendon J, Lim MJ, Kline-Rogers E, Herbrandt RG, Aler D, Kuznetsova P, Metha R. Reduced risk of bleeding complications in patients with renal insufficiency and acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight heparin: insights from GRACE. *Circulation* 2002; 106(S): Ab 1683.
- Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80: 81–2.
- Smith BS, Gandhi PJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Low-Molecular-Weight Heparins and Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists in Renal Failure. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 39–48.
- Abbate R, Gori AM, Farsi A, Attanasio M, Pepe G. Monitoring of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 33L–36L.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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