

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Die Rolle von Enoxaparin bei akutem Koronarsyndrom unter dem Aspekt der neuen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien

Huber K, Lucerna M, Höcht T

Wojta J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(1-2), 31-37

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

Die Rolle von Enoxaparin bei akutem Koronarsyndrom unter dem Aspekt der neuen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien

K. Huber¹, M. Lucerna¹, T. Höchtl¹, J. Wojta²

Kurzfassung: Enoxaparin ist ein in praktisch allen Indikationen des akuten Koronarsyndroms untersuchtes indirektes Antithrombin. Es hat sich vor allem gegenüber dem Standard-Heparin (unfraktioniertes Heparin, UFH) in der Behandlung der verschiedenen Entitäten des akuten Koronarsyndroms, i. e. NSTEMI (bestehend aus instabiler Angina und Nicht-ST-Hebungsinfarkt) und STEMI (bei Lysetherapie), als effizient und sicher erwiesen und ist aufgrund der Studienlage den anderen niedermolekularen Heparinen vorzuziehen. Trotz der neuen Antithrombine, wie z. B. Fondaparinux oder Bivalirudin, für die es mittlerweile dezidierte Empfehlungen für bestimmte Indikationen in den rezenten internationalen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien gibt, ist Enoxaparin ein sehr wichtiges Antithrombin für den täglichen Gebrauch. Eine Anwendung in der konservativen und interventionellen Behandlung des NSTEMI/ACS ist ebenso Inhalt der gültigen Richtlinien wie

auch die antithrombotische Begleittherapie bei der pharmakologischen Reperfusion (Thrombolyse) des akuten STEMI. Derzeit werden geringere Dosierungen in der Koronarintervention diskutiert, und es wird die letzte nicht ausreichend getestete Bastion, die Verwendung von Enoxaparin bei der Akut-PCI des akuten STEMI, in einer prospektiven Studie untersucht. Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst die Meilensteine der klinischen Studien zu Enoxaparin bei akutem Koronarsyndrom zusammen.

Abstract: Enoxaparin in Acute Coronary Syndrome in the Light of Recent Guidelines for Diagnosis and Treatment. Enoxaparin is the most extensively tested low-molecular weight heparin in almost all kinds of acute coronary syndromes and should therefore be preferred over other low-mo-

lecular weight heparins. It is superior to unfractionated heparin (UFH) in NSTEMI/ACS (unstable angina as well as NSTEMI/ACS) and in acute STEMI treated by thrombolytic therapy. Despite the new antithrombins such as fondaparinux and bivalirudin, which have recently found their way into the guidelines for specific indications, enoxaparin has remained an important antithrombin in daily practice. It is listed in the recent guidelines as antithrombin in conservatively or invasively treated patients with NSTEMI/ACS with a special indication as adjuvant antithrombin in thrombolytic therapy of acute STEMI. Currently, a reduced dosage of enoxaparin in coronary interventions is being discussed and the last not sufficiently investigated indication as adjuvant in primary PCI of acute STEMI is being tested in a prospective randomized trial. The present overview summarizes the milestone publications of enoxaparin in acute coronary syndrome. **J Kardiol 2008; 15: 31–7.**

■ Einleitung

Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) unterscheidet man den ST-Strecken-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) vom Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI/ACS) und der instabilen Angina pectoris (iAP). Die beiden letzteren Entitäten werden auch als NSTEMI/ACS zusammengefasst. Die Differenzierung erfolgt durch den Nachweis von spezifischen Herzmuskelenzymen, den sogenannten Nekrosemarkern CK-MB oder Troponin T oder I, die, je nach Schweregrad der Ischämie, entweder freigesetzt werden (STEMI, NSTEMI/ACS) oder nicht ansteigen (iAP). Die Behandlung dieser 3 unterschiedlichen Entitäten des ACS ist in den internationalen Diagnose- und Behandlungsleitlinien (ESC- und ACC/AHA-Guidelines) festgeschrieben. Eine neue Einteilung des akuten Koronarsyndroms, insbesondere von Herzinfarkten, wurde kürzlich vorgestellt [1], ist aber auf die bisherigen Studien nicht einfach anwendbar, weswegen im vorliegenden Artikel auf die alte Einteilung zurückgegriffen wird.

Die Mortalität konnte bei den verschiedenen Formen des ACS in den vergangenen Jahren durch die Einführung von speziellen Einrichtungen, wie z. B. Herzinfarkt-Netzwerke oder Herzkatheter-Zentren, durch verbesserte medikamentöse und

interventionelle Repermutationsstrategien und hier vor allem durch den Einsatz neuer Antithrombine (Enoxaparin, Fondaparinux, Bivalirudin) und Thrombozyten-Hemmstoffe (Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Blocker), sowie durch eine verbesserte medikamentöse Sekundärprophylaxe (ASS ± Clopidogrel, ACE-Hemmer, Statine) deutlich gesenkt werden.

Dennoch kann aus rezenten Metaanalysen und Registern abgeleitet werden, dass die Mortalität nach STEMI und NSTEMI/ACS nach dem Akutereignis noch immer relativ hoch ist [2, 3]. Ein Grund dafür ist die Tatsache, dass neue Erkenntnisse und Richtlinien oft nur verzögert umgesetzt werden. Andererseits konnte gezeigt werden, dass die rasche Implementierung von Richtlinien zu einer signifikanten Senkung der Mortalität beispielsweise bei STEMI führen kann [4, 5].

Die antithrombotische Begleittherapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) hat wesentlich dazu beigetragen, die Mortalitätsrate der Patienten mit ACS zu reduzieren. Der Einsatz von niedermolekularen Heparinen (NMH) – insbesondere von Enoxaparin – hat in der Kardiologie mittlerweile einen hohen Stellenwert erreicht und ist in praktisch allen Formen des akuten Koronarsyndroms (STEMI, NSTEMI/ACS, iAP) ausreichend untersucht. Enoxaparin wurde aufgrund der Studienlage innerhalb der verschiedenen NMHs die bevorzugte Substanz in der Kardiologie. Im vorliegenden Übersichtsartikel wird die Studienlage zur antithrombotischen Begleittherapie mit Enoxaparin bei den verschiedenen Formen des ACS im Detail dargestellt, wobei zuerst übersichtsmäßig auf die gültigen Diagnose- und Behandlungsrichtlinien unter Berücksichtigung der anderen zur Verfügung stehenden Antithrombine eingegangen wird.

Eingelangt und angenommen am 7. Jänner 2008.

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien und der ²Universitätsklinik für Innere Medizin II (Kardiologie), Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme des Wilhelminenspitals, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

■ Aktuelles antithrombotisches Management des NSTEMI-ACS

Bei Patienten mit NSTEMI-ACS und iAP hat Enoxaparin vor allem in der initial konservativen Therapie signifikante Vorteile gegenüber UFH [6, 7], während andere in dieser Indikation getestete NMHs keinen Vorteil gegenüber UFH zeigten [8, 9] bzw. ein Vorteil nur in Subgruppenanalysen vorhanden war [10].

Die neuen europäischen Richtlinien [11] differenzieren im Gegensatz zu den amerikanischen [12] zwischen konservativem, frühinvasivem (Intervention innerhalb von 72 Stunden) und per-akutem Management (notfallsbedingte Revaskularisation innerhalb von 2 Stunden). Enoxaparin wird für alle 3 Behandlungsstrategien einheitlich mit Grad IIa-B empfohlen und ist damit das einzige Antithrombin, das für das gesamte Spektrum von NSTEMI-ACS-Patienten empfohlen werden kann.

Die amerikanischen Guidelines kommen, ausgehend von derselben Datenlage [12], inhaltlich zu demselben Schluss, unterscheiden sich aber hinsichtlich Empfehlungsgrad und Bewertung der Evidenz. Enoxaparin wird für das konservative und invasive Management von NSTEMI-ACS-Patienten mit Grad I-A empfohlen und ist demnach neben UFH das Antithrombin der Wahl. Belegt wird diese Empfehlung durch die hohe klinische Erfahrung u. a. mehrerer randomisierter klinischer Studien und Metaanalysen [6, 7, 13–19].

Im Fall einer geplanten PCI bei Mittel- bis Hochrisikopatienten mit NSTEMI-ACS warnen europäische und amerikanische Richtlinien vor einem Wechsel von Enoxaparin auf UFH (oder umgekehrt). Ein derartiger „switch“ in der peri-interventionellen antithrombotischen Behandlung mit häufig überlappender Anwendung der beiden Substanzen führt zu einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko [18]. Das initial gewählte Antithrombin sollte demnach während der gesamten Behandlungsdauer beibehalten werden [11, 12].

Erstmals wurden auch das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux und der direkte Faktor-IIa-Hemmer Bivalirudin (für PCI bei stabiler AP sowie NSTEMI-ACS) in die Richtlinien aufgenommen [11, 12]. Fondaparinux wird in der initialen Anwendung bei NSTEMI-ACS bei primär konservativem Vorgehen empfohlen. Wenn eine PCI nötig wird, muss zusätzlich UFH verwendet werden, da unter Fondaparinux als Monotherapie Katheterthrombosen auftreten können [20]. Die während der Katheteruntersuchung bzw. nachfolgenden PCI an-

zuwendende UFH-Dosis orientiert sich an den gültigen UFH-Dosis-Empfehlungen.

Eine Zusammenfassung und Gegenüberstellung der europäischen und amerikanischen Richtlinien zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit NSTEMI-ACS ist in Tabelle 1 dargestellt.

■ Aktuelles antithrombotisches Management des STEMI

Für das antithrombotische Management von Patienten mit STEMI empfehlen die gültigen europäischen Guidelines nach wie vor UFH als antithrombotische Begleitmedikation für beide zur Verfügung stehenden Reperfusionstrategien [21]. Eine Aktualisierung der europäischen Guidelines zum antithrombotischen Management von STEMI-Patienten wird für die erste Hälfte des Jahres 2008 erwartet.

Bei einer medikamentösen Reperfusion (Thrombolyse) hängt das Behandlungsregime mit UFH u. a. von der Fibrin-Spezifität der eingesetzten fibrinolytischen Substanz ab, was beim Einsatz von Enoxaparin nachweislich keine Rolle spielt [22]. Enoxaparin wird daher in den soeben publizierten neuen ACC/AHA-Guidelines gegenüber UFH bevorzugt und mit Grad I-A empfohlen [3]. Falls zusätzlich eine PCI durchgeführt wird, sollte Enoxaparin als antithrombotische Begleitmedikation beibehalten werden (Grad I-B). Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux wird bei einer medikamentösen Reperfusion als Antikoagulationsalternative ebenfalls empfohlen. Falls jedoch eine PCI erforderlich ist, wird von einer durchgehenden Behandlung mit Fondaparinux aufgrund der Katheterthrombosenproblematik abgeraten. Auch hier muss UFH zusätzlich verwendet werden.

Die aktuellen amerikanischen Guidelines zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit STEMI sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Bei Durchführung einer Akut-PCI ist noch immer UFH das Begleitantithrombin der Wahl. Für andere Antithrombine ist die Datenlage für eine bevorzugte Empfehlung noch nicht ausreichend: Die HORIZONS-Studie hat Bivalirudin in dieser Indikation untersucht, ist aber noch nicht publiziert. Die bis-

Tabelle 1: Gegenüberstellung der europäischen und amerikanischen Richtlinien zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit NSTEMI-ACS

	ESC-Guidelines			ACC/AHA-Guidelines	
	Konservativ	Invasiv (72 h)	(Per-akute) notfallbedingte Revaskularisation (2 h)	Konservativ	Invasiv
Enoxaparin	IIa-B	IIa-B	IIa-B	I-A	I-A
Fondaparinux	I-A	I-A	–	I-B	I-B
Bivalirudin	–	I-B	I-B	–	I-B
UFH	–	I-C	I-C	I-A	I-A

Tabelle 2: Aktuelle amerikanische Guidelines zum antikoagulatorischen Management von Patienten mit STEMI

	Konservativ	Durchgehende Antikoagulation bei zusätzlicher PCI
Enoxaparin	I-A	I-B
Fondaparinux	I-B	III-C*
UFH	I-C#	I-C**

* Der Gebrauch eines zusätzlichen Antithrombins mit Anti-IIa-Aktivität wird empfohlen (Grad I-C); ** Eine Antikoagulation mit UFH oder Bivalirudin wird empfohlen (Grad I-C); # Bei einer Antikoagulation über 48 Stunden werden andere Antikoagulationsalternativen empfohlen (Grad I-A)

her präsentierten Ergebnisse sind jedoch vielversprechend im Sinne einer günstigen Wirksamkeits/Verträglichkeits-Ratio (ACC/AHA-Kongress 2007). Fondaparinux scheint in der Akut-PCI dem UFH unterlegen [23]. Für Enoxaparin gibt es bereits interessante Ergebnisse aus Subgruppenanalysen [24, 25], die Effizienz und Sicherheit bei primärer PCI soll in der prospektiven randomisierten ATOLL-Studie gezielt untersucht werden.

■ Die Studienlage mit Enoxaparin

Enoxaparin bei NSTEMI-ACS

In der ESSENCE- und der TIMI-11B-Studie wurde ein früh-invasives Vorgehen, verglichen mit der heutigen Praxis, eher selten angewendet, und es wurde damals einer primär konservativen, stabilisierenden Therapie der Vorzug gegeben [6, 7]. In beiden Studien wurde eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich Mortalität und Myokardinfarkt (MI) beobachtet. Es kam in diesen Studien unter Enoxaparin zu einem signifikanten Anstieg der leichten, aber nicht der schweren Blutungen.

In der SYNERGY-Studie wurde Enoxaparin vs. UFH bei der Anwendung von invasiven Revaskularisationsmaßnahmen (perkutane Koronarintervention + Stentimplantation) und unter gleichzeitig kombinierter Plättchenhemmung (ASS, Clopidogrel, häufig auch GPIIb/IIIa-Antagonisten) getestet [18]. In die Studie wurden 10.027 Mittel- bis Hochrisikopatienten mit NSTEMI-ACS eingeschlossen und einer frühzeitigen Revaskularisation zugeführt. In Bezug auf Mortalität und MI nach 30 Tagen (primärer Studienendpunkt) fand sich für die gesamte Patientenpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (14,0 % vs. 14,5 %; OR 0,96; 95 %-CI: 0,86–1,06; Enoxaparin vs. UFH; $p = n. s.$). Mit Enoxaparin traten allerdings mehr Blutungen auf, mit einem statistisch signifikanten Anstieg von schweren Blutungen nach dem TIMI-Score (9,1 % vs. 7,6 %; $p = 0,008$), nicht aber nach dem GUSTO-Score (2,7 % vs. 2,2 %; $p = 0,08$). Hinsichtlich Transfusionen (17,0 % vs. 16,0 %; $p = 0,16$) zeigte sich kein Unterschied. Patienten, bei denen im Verlauf der Studie kein Wechsel zwischen UFH und Enoxaparin stattfand und die somit stets dasselbe Antithrombotikum erhielten, wiesen einen signifikant günstigeren Verlauf unter Enoxaparin gegenüber UFH auf (15,6 % in der UFH-Gruppe vs. 12,8 % in der Enoxaparin-Gruppe, relative Risikoreduktion 18 %; $p = 0,0029$) (Abb. 1A). Keinen signifikanten Unterschied gab es bei schweren Blutungen nach dem TIMI- und GUSTO-Score [26] in dieser Subgruppe (Abb. 1B). Bei Patienten mit NSTEMI-ACS wird daher empfohlen, das initial eingesetzte Antithrombin auch während der PCI beizubehalten und im Katheterlabor einen Wechsel auf ein anderes Antithrombotikum zu vermeiden [11, 12].

Eine Metaanalyse von insgesamt 6 NSTEMI-ACS-Studien mit insgesamt 21.946 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Antithrombinen hinsichtlich Mortalität nach 30 Tagen (3,0 % vs. 3,0 %; 95 %-CI: 0,85–1,17; $p = n. s.$) [19]. Hingegen fand sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes Mortalität oder MI nach 30 Tagen zugunsten von Enoxaparin (10,1 % vs. 11,0 %;

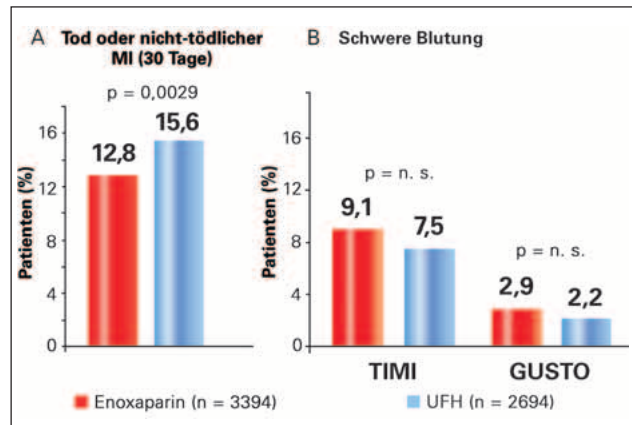


Abbildung 1: SYNERGY-Studie: Subgruppenanalyse der SYNERGY-Studie. Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt (A) und sekundärer Sicherheitsendpunkt (B) bei NSTEMI-ACS-Patienten, die unter konsistenter Therapie (durchgehend Enoxaparin oder UFH) einer PCI unterzogen wurden. Bei dieser Subpopulation erfolgte kein Wechsel zwischen den Antithrombinen. Schwere Blutungskomplikationen wurden nach dem TIMI-Schema oder nach dem GUSTO-Schema klassifiziert. Erstellt nach Daten aus [18].

OR 0,91; 95 %-CI: 0,83–0,99). Keine signifikanten Unterschiede wurden bei Transfusionen (7,2 % vs. 7,5 %; OR 1,01; 95 %-CI: 0,89–1,14) oder bei schweren Blutungen (4,7 % vs. 4,5 %; OR 1,04; 95 %-CI: 0,83–1,30) in den ersten 7 Tagen nach der Randomisierung beobachtet.

Enoxaparin in Kombination mit GPIIb/IIIa-Antagonisten bei NSTEMI-ACS

Enoxaparin wurde in Kombination mit verschiedenen GPIIb/IIIa-Antagonisten in mehreren Studien hinsichtlich Sicherheit getestet [15, 16, 27–29]. Es wurde dabei generell kein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Verwendung von Enoxaparin in Verbindung mit verschiedenen GPIIb/IIIa-Hemmern, jedoch eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber UFH plus GPIIb/IIIa-Antagonisten beobachtet [15, 16, 18]. Lediglich in der INTERACT-Studie zeigte Enoxaparin plus Eptifibatid bei ASS-behandelten Patienten eine größere Wirksamkeit als UFH plus Eptifibatid, wobei die Fallzahl aber zu klein war, um daraus endgültige Schlüsse ziehen zu können [15].

Enoxaparin bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und elektiver PCI

Die Mehrzahl von PCIs wird elektiv durchgeführt. Zu diesem Patientengut gehören neben Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) auch NSTEMI-ACS-Patienten, die zunächst medikamentös stabilisiert und erst später (nach initialer Stabilisierung) einer Angiographie mit PCI unterzogen werden. Diese Interventionen erfolgen nach wie vor in den meisten Fällen mit UFH als antithrombotische Begleitmedikation. In der STEEPLE-Studie wurde erstmals intravenös verabreichtes Enoxaparin in reduzierter Dosis (0,5 mg/kg bzw. 0,75 mg/kg Körpergewicht) mit UFH bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI verglichen [30]. Als Endpunkte der Studie dienten Sicherheit in der Anwendung von Enoxaparin im Vergleich zu UFH sowie ein Erreichen der therapeutisch wirksamen Antikoagulation. Schwere Blutungen waren mit beiden Enoxaparin dosierungen im Vergleich zu UFH signifikant reduziert (0,5 mg/kg: 0,9 % vs. 2,6 %;

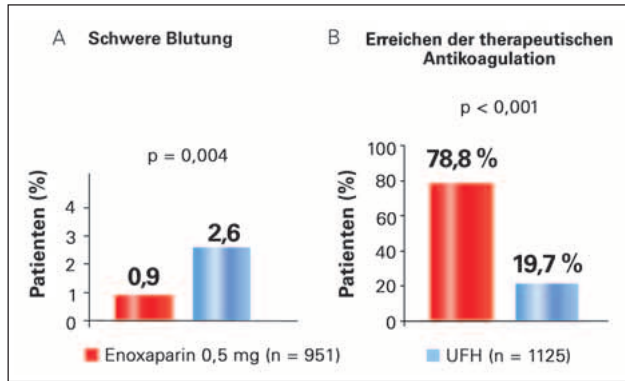


Abbildung 2: STEEPLE-Studie: Primärer Endpunkt (schwere Blutungen) (A) und sekundärer Endpunkt (therapeutische Antikoagulation) (B). Erstellt nach Daten aus [30].

$p = 0,004$; $0,75 \text{ mg/kg}$: $1,2 \%$ vs. $2,6 \%$; $p = 0,015$) ($0,5 \text{ mg/kg}$ Enoxaparin vs. UFH) (Abb. 2A). Eine therapeutische Antikoagulation wurde vor und nach PCI unter Enoxaparin 4- bis 5-mal häufiger erreicht als unter UFH ($p < 0,001$) ($0,5 \text{ mg/kg}$ Enoxaparin vs. UFH) (Abb. 2B). Eine Analyse der 1-jährigen Nachbeobachtungszeit ergab für den kombinierten Endpunkt (Tod jeglicher Ursache und schwere Blutungen) $3,3 \%$ in den beiden Enoxaparingruppen zusammen und $4,7 \%$ unter UFH ($p = 0,03$). Diese signifikante Risikoreduktion gemeinsam mit den Daten von SYNERGY sind ein Hinweis dafür, dass Enoxaparin das UFH im Katheterlabor bei stabilen Patienten und auch bei Patienten mit NSTEMI-ACS ersetzen kann.

Enoxaparin bei Patienten mit STEMI als Adjuvans bei Thrombolysetherapie

In der frühen Infarktphase (< 2–3 Stunden ab Schmerzbeginn) bei Patienten mit STEMI hat die Thrombolyse gegenüber einer primären PCI derzeit den Vorrang, wenn die Katheterintervention nicht innerhalb von 90 Minuten ab Diagnosestellung durchgeführt werden kann und keine Kontraindikationen gegenüber der Thrombolyse bestehen [31]. Obwohl die primäre PCI als Behandlungsmethode vor allem in den industrialisierten Ländern auf dem Vormarsch ist und je nach Organisationsgrad bei 30–90 % der Patienten mit akutem STEMI durchgeführt wird, kann sie derzeit bei weitem nicht allen STEMI-Patienten innerhalb der Zeitvorgaben angeboten werden. Daher ist die Thrombolysetherapie noch immer ein Mittel der Wahl, wo eine Akut-PCI nicht rasch und in hoher Qualität verfügbar ist. Als antithrombotische Begleittherapie zur Thrombolyse wurde bisher UFH sowohl von den europäischen als auch amerikanischen Richtlinien empfohlen. Mittlerweile hat sich die Studienlage aber eindrucksvoll zugunsten von Enoxaparin verändert, sodass Enoxaparin in den kürzlich publizierten ACC/AHA-Guidelines als die zu bevorzugende Substanz mit Grad I-A empfohlen wird [3].

In der ersten großen Studie ($n = 6000$), bei der überhaupt ein NMH als Begleit-Antithrombotikum zur Thrombolysetherapie zum Einsatz kam (ASSENT-3), wurde Enoxaparin (30 mg i.v. -Bolus und 1 mg/kg alle 12 Stunden s.c. für maximal 7 Tage) gemeinsam mit Tenecteplase (TNK-tPA) getestet [32]. Es gab in dieser Studie zwei Referenztherapien: Tenecteplase + UFH bzw. $\frac{1}{2}$ Dosis Tenecteplase + Abciximab + UFH. Bezüglich des primären kombinierten Endpunktes (Tod,

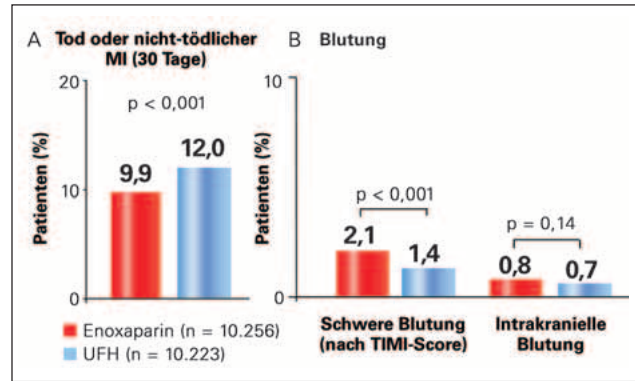


Abbildung 3: EXTRACT-TIMI-25-Studie: Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt (A) und sekundärer Sicherheitsendpunkt (B) bei Patienten mit STEMI und Thrombolyse. Erstellt nach Daten aus [34].

Reinfarkt und rezidivierende Ischämie) zeigte Enoxaparin + TNK-tPA nach 30 Tagen eine signifikante Verbesserung gegenüber der Referenztherapie bestehend aus UFH + TNK-tPA ($11,4 \%$ vs. $15,4 \%$; $p = 0,0001$). Lediglich einen Trend zugunsten von Enoxaparin vs. UFH gab es zum zweiten Referenzarm ($\frac{1}{2}$ Tenecteplase + Abciximab + UFH). Hinsichtlich Sicherheit bestand zwischen Enoxaparin + TNK-tPA bzw. UFH + TNK-tPA kein Unterschied, beim dritten Vergleichsarm ($\frac{1}{2}$ Tenecteplase + Abciximab + UFH) war der Unterschied aber hoch signifikant zugunsten von Enoxaparin.

Der Einfluss von Enoxaparin vs. UFH bei prähospitaler Lyse wurde in der ASSENT-3-Plus-Studie untersucht [33]. Es wurden 1639 Patienten mit akutem STEMI randomisiert. Enoxaparin reduzierte in dieser Studie zwar den primären Endpunkt (Tod, Reinfarkt und rezidivierende Ischämie) im Vergleich zu UFH von $17,4 \%$ auf $14,2 \%$, es kam jedoch vor allem bei älteren Patienten (> 75 Jahre), Frauen und Hypertonikern zu einer inakzeptabel hohen Rate an intrakraniellen Blutungen. Aus den Ergebnissen der ASSENT-3-Plus-Studie ergibt sich die sog. 75 %-Regel, eine Dosisreduktion auf 75 % der Normaldosis Enoxaparin bei Patienten über 75 Jahre. Diese Regel wurde in der Folge in das Studiendesign der ExTRACT-TIMI-25-Studie implementiert.

ExTRACT-TIMI-25 umfasste mehr als 20.500 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt [34]. Patienten unter 75 Jahren erhielten Enoxaparin mit einem i.v.-Bolus von 30 mg , gefolgt von 1 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich subkutan. Bei Patienten über 75 Jahre wurde kein Bolus verabreicht und die Patienten erhielten nur $0,75 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht zweimal täglich subkutan. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance [CrCl] $\leq 30 \text{ ml/min.}$) erhielten lediglich 1 mg/kg Körpergewicht einmal täglich subkutan, wobei man auch bei diesen Patienten auf den initialen i.v.-Bolus verzichtet hat. Primärer Endpunkt waren Tod oder nicht-tödlicher Reinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere und leichte Blutungen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt konnte von 12% unter UFH auf $9,9 \%$ unter Enoxaparin reduziert werden (relative Risikoreduktion $17,5 \%$; $p < 0,001$) (Abb. 3A). Der Vorteil von Enoxaparin war bereits innerhalb der ersten 48 Stunden und in allen Subgruppen zu erkennen. Die Rate an schweren Blutungen war unter Enoxaparin zwar signifikant erhöht ($2,1 \%$ vs. $1,4 \%$; $p < 0,001$), die Rate an intrakraniellen Blu-

tungen war aber zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (Abb. 3B). Der klinische Benefit aus primärem Wirksamkeitsendpunkt und nicht-tödlichen intrakraniellen Blutungen war für Enoxaparin mit 10,1 % signifikant besser als für UFH (12,2 %) ($p < 0,001$). Die 1-Jahres-Daten zeigen, dass der signifikante Vorteil von Enoxaparin gegenüber UFH (15,8 % vs. 17,0 %; $p = 0,01$) in Hinblick auf den primären Endpunkt Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt aufrecht erhalten bleibt. Auch der klinische Nettonutzen (Tod jeglicher Ursache, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) erweist sich nach einem Jahr als signifikant zugunsten von Enoxaparin im Vergleich zu UFH (16,0 % vs. 17,3 %; $p = 0,007$).

Eine Subgruppenanalyse der über 75-jährigen Patienten aus der ExTRACT-TIMI-25-Studie zeigte, dass bezüglich des primären Endpunktes Tod und Reinfarkt bei Patienten über 75 Jahre die absolute Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen geringer ausgeprägt war als bei den unter 75-jährigen Patienten (1,5 % vs. 2,0 %) [35]. Die „number needed to treat“ war jedoch in beiden Altersgruppen vergleichbar. Auch bezüglich des Sicherheitsendpunktes schwere Blutung (2,9 % vs. 3,3 %; $p = 0,53$) und des Endpunktes intrakranielle Blutung (1,7 % vs. 1,6 %; $p = 0,85$) bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Alterskollektiven. Eine entsprechende Dosisadaptierung führt bei diesen Patienten demnach zu einer wirksamen, aber vor allem auch sicheren Anwendung von Enoxaparin. Auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion profitierten von der Dosisadaptierung. Enoxaparin kann auch bei diesen Patienten wirksam und sicher angewendet werden. Eine Dosisadaptierung von Enoxaparin führte auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min.}$) zu einer wirksamen und sicheren Anwendung [36].

PCI nach Thrombolysen

Eine Subgruppenanalyse der ExTRACT-TIMI-25 Studie liefert auch Daten zur Anwendung von Enoxaparin als Begleittherapie bei Lysepatienten, die zusätzlich einer elektiven PCI unterzogen wurden [37]. In diese Subgruppenanalyse wurden 2272 Patienten (22,8 %) des Enoxaparin-Arms und 2404 Patienten (24,2 %) des UFH-Arms einbezogen. Es bestand kein Unterschied in den Patientencharakteristika zwischen den beiden Gruppen. Das durchschnittliche Zeitfenster zwischen Thrombolysen und PCI war in der Enoxaparin-Subgruppe signifikant größer als in der UFH-Subgruppe (122 h vs. 109 h;

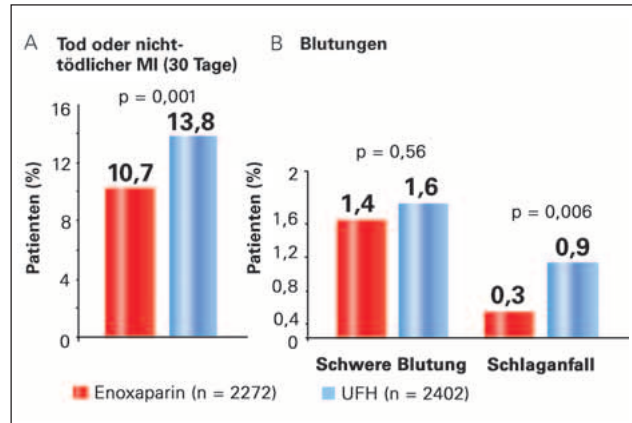


Abbildung 4: PCI-ExTRACT-TIMI-25-Studie: Primärer kombinierter Wirksamkeitsendpunkt (A) und sekundäre Sicherheitsendpunkte (B) bei Patienten mit STEMI und PCI nach vorheriger Lyse. Mod. nach [37].

$p = 0,006$), was auf eine bessere Stabilisierung der mit Enoxaparin behandelten Patienten nach der Lyse hinweist. Enoxaparin reduzierte bei Patienten mit Thrombolysen und nachfolgender PCI den primären kombinierten Endpunkt aus Tod und nicht-tödlichem Reinfarkt im Vergleich zu UFH um 23 % (10,7 % vs. 13,8 %; $p = 0,001$). Die Hauptursache dafür war eine signifikante Reduktion des nicht-tödlichen Reinfarktes in der Enoxaparingruppe von 10,9 % auf 7,8 % ($\text{OR } 0,72$; $p < 0,001$) (Abb. 4A). Bezüglich schwerer und leichter Blutungen gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In der UFH-Gruppe war die Rate an Schlaganfällen jedoch signifikant erhöht (0,9 % vs. 0,3 %; $p = 0,006$) (Abb. 4B). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigen, dass Enoxaparin einen nahtlosen Übergang in das Katheterlabor erlaubt und als Antithrombotikum vor und während einer PCI verwendet werden kann.

Clopidogrel und Enoxaparin erhöhen die Lyseeffizienz

Im Gegensatz zu allen anderen gängigen Antithrombotika verfügt Enoxaparin aufgrund einer weiteren Subgruppenanalyse der ExTRACT-TIMI-25-Studie auch über Daten zur Kombination mit Clopidogrel bei der Lysetherapie des akuten STEMI [38]. Die Kombinationstherapie von Enoxaparin mit Clopidogrel verstärkt die Lyseeffizienz durch eine Senkung der Wiederverschlüsse, höhere Durchflussrate und geringere Sterblichkeit bei einer sehr positiven Nutzen-Risiko-Bilanz für den Patienten. So kommt es bei Patienten unter Kombina-

Tabelle 3: Antithrombotisches Management mit Enoxaparin bei Patienten mit stabiler KHK bzw. bei NSTEMI-ACS-Patienten

Intervention (Studie)	Dosierung	Verabreichung	Zeitraum
Konservativ (ESSENCE, TIMI-11B)	1 mg/kg Körpergewicht (bis Stabilisierung oder elektive Abklärung)	2x täglich s.c.	2–8 Tage
Frühinvasiv (SYNERGY)	1 mg/kg Körpergewicht	2x täglich s.c.	– bei PCI < 8 Stunden ab letzter s.c.-Applikation kein zusätzliches Enoxaparin – bei PCI > 8 Stunden zusätzliches Enoxaparin 0,3 mg/kg Körpergewicht – bei Patienten mit letzter s.c.-Applikation von < 2 Std. initialen Bolus 0,3 mg/kg Körpergewicht verwenden
Elektiv (STEEPLE)	0,5 oder 0,75 mg/kg Körpergewicht	1x i.v.	nur während der PCI

Tabelle 4: Antithrombotisches Management mit Enoxaparin bei Patienten mit STEMI und Thrombolyse.

Patienten- gruppe	i.v.-Bolus (30 mg)	s.c.-Dosierung	Verabreichung	Therapie- dauer (Tage)
< 75 Jahre CrCl ≥ 30 ml/min.	+	1 mg/kg KG*	2x täglich s.c.	2–8
< 75 Jahre CrCl < 30 ml/min.	+	1 mg/kg KG*	1x täglich s.c.	2–8
≥ 75 Jahre CrCl ≥ 30 ml/min.	–	0,75 mg/kg KG**	2x täglich s.c.	2–8
≥ 75 Jahre CrCl < 30 ml/min.	–	1 mg/kg KG*	1x täglich s.c.	2–8

* erste Injektion 15 min. nach Verabreichung des i.v.-Bolus; erste 2 s.c.-Enoxaparin-Dosen jeweils max. 100 mg; ** erste 2 s.c.-Enoxaparin-Dosen jeweils max. 75 mg; für die Dosierung von Enoxaparin bei PCI nach Thrombolyse gelten die Dosierungsempfehlungen wie bei frühinvasiver Vorgangsweise bei NSTE-ACS. Begleitmedikation: ASS: 75–325 mg ASS 1x täglich; Clopidogrel: ≤ 75 Jahre 300 mg Loadingdose, > 75 Jahre keine Loadingdose; Folgemedikation 75 mg 1x täglich für mindestens 2 Wochen [39, 40]. CrCl = Kreatinin-clearance; KG = Körpergewicht.

tionstherapie zu einer über 30%igen relativen Risikoreduktion im Vergleich mit UFH, von 15,3 % unter UFH auf 10,8 % unter Enoxaparin. Letztlich bestätigen diese Daten die Ergebnisse der prospektiven randomisierten CLARITY-TIMI-28-Studie [39], die eindrucksvoll zeigte, dass Clopidogrel als Adjuvans zur Lysetherapie bei unter 75-jährigen Patienten hoch effektiv und sicher ist.

■ Dosierungsschemata für Enoxaparin bei Patienten mit ACS

- Das antithrombotische Management mit Enoxaparin bei Patienten mit stabiler KHK bzw. bei NSTE-ACS-Patienten fasst Tabelle 3 zusammen.
- Das antithrombotische Management mit Enoxaparin bei Patienten mit STEMI und Thrombolyse zeigt Tabelle 4.

Literatur:

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilb S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–53.

2. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global

Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004; 93: 288–93.

3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 117: 296–329.

4. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Pracher H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113: 2377–9.

5. Jacobs AK. Regional systems of care for patients with ST-elevation myocardial infarction: being at the right place at the right time. *Circulation* 2007; 116: 689–92.

6. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment

elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin vs. intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave Coronary Events. *Am J Cardiol* 1998; 82: 19L–24L.

7. 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; 12: 1593–601.

8. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, 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. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61–8.

9. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXI.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553–62.

10. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 533–41.

11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–660.

12. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 14: e1–e157.

13. 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 pre-

vents 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.

14. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602–8.

15. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A; Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003; 107: 238–44.

16. Cohen M, Théroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F; ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144: 470–7.

17. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM; A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55–64.

18. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzillo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45–54.

19. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89–96.

20. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–76.

21. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzillo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.

22. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1566–73.
23. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–30.
24. Welsh RC, Gordon P, Westerhout CM, Buller CE, O'Neill B, Armstrong PW. A novel enoxaparin regime for ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a WEST sub-study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 341–8.
25. Labèque JN, Jaïs C, Dubos O, Denard M, Berhouet M, Leroux L, Laplace G, Vergnes C, Pradeau C, Thicoipe M, Dos Santos P, Coste P. Prehospital administration of enoxaparin before primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 207–13.
26. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Lincoff AM, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Harrington RA. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 809–16.
27. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, Pepine CJ, Theroux P; NICE-3 Investigators. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146: 628–34.
28. Mukherjee D, Moliterno DJ. Monitoring antiplatelet therapy: What is the best method? *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 445–58.
29. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Niemminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1538–45.
30. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilbl SR; STEEPLE Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006–17.
31. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W; Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–47.
32. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.
33. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adegbe AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Mäkijärvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 135–42.
34. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477–88.
35. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28: 1066–71.
36. Fox KA, Antman EM, Montalescot G, Agewall S, SomaRaju B, Verheugt FW, Lopez-Sendon J, Hod H, Murphy SA, Braunwald E. The impact of renal dysfunction on outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2249–55.
37. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, Morrow DA, Ardissino D, Cohen M, Gulba DC, Kracoff OH, Lewis BS, Roguin N, Antman EM, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the ExTRACT-TIMI 25 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2238–46.
38. Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A, Pfisterer M, Duris T, Lopez-Sendon J, Murphy SA, Gao R, Antman EM, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction also treated with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2256–63.
39. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112: 3846–54.
40. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

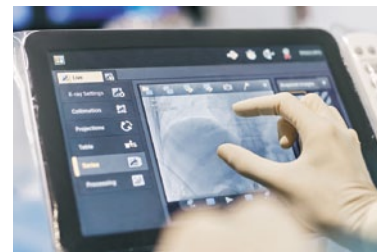
[Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)