Venenthrombose u. Lungenembolie

Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin bei Patienten mit Herzerkrankungen

H. Bechtold[1], D. Janssen[2]

Eur J Med Res 2004

[1]*Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Crailsheim, Crailsheim, Deutschland*
[2]*Med-i-Scene Concept GmbH, Weisendorf, Deutschland*

Abstract: Niedermolekulare Heparine (NMH) wurden bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen, die eine Antikoagulation erfordern, untersucht. Bei der kurzfristigen Anwendung sind Vorteile gegenüber intravenösem unfraktionierten Heparin (UFH) von Bedeutung, wie die einfache sc-Anwendung, die Möglichkeit zur ambulanten Behandlung und die gut voraussagbare antithrombotische Wirkung, aufgrund dessen ein Labormonitoring zumeist entbehrlich ist. Die Thromboseprophylaxe bei akuten internistischen Erkrankungen und die Therapie von „non-ST-elevation acute coronary syndromes" (NSTE-ACS) sind wichtige Indikationen, bei denen signifikante Vorteile für einzelne NMH im Vergleich zu Placebo oder UFH aufgezeigt wurden. Ein signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo für die verlängerte Antikoagulation bis zur Durchführung einer Revaskularisationsmaßnahme bei NSTE-ACS konnte für das NMH Dalteparin gezeigt werden. Viel versprechende Studienergebnisse wurden auch zur Anwendung bei der TEE-geführten Kardioversion mit den NMH Dalteparin und Enoxaparin publiziert. Zur vorübergehenden oder dauerhaften Umstellung von oral antikoagulierten Patienten auf NMH liegen vor allem Erkenntnisse aus Kohortenstudien vor. Hier ist wegen der begrenzten Datenlage die Bestimmung des individuellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses und die darauf basierende Auswahl geeigneter Schemata zur Antikoagulation von besonderer Bedeutung. Für die Gabe von NMH bei perkutanen Koronarinterventionen, in Kombination mit Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, bei akutem Myokardinfarkt und bei künstlichen Herzklappen stehen noch weitergehende Untersuchungen aus, auf deren Basis standardisierte Dosierungsschemata für das jeweilige NMH allgemein empfohlen werden können. Dalteparin und Enoxaparin sind die beiden NMH mit den meisten Studien im Bereich der Kardiologie, so dass sich diese für den klinischen Einsatz bei den gesicherten kardiologischen Indikationen und für weitergehende Untersuchungen anbieten.

Abkürzungen: AF = Vorhofflimmern; ASS = Aspirin; Acetylsalicylsäure; aSTEMI = akuter ST-Elevations Myokardinfarkt; CV = Kardioversion; db = Doppelblindstudie; GP = Glykoprotein; HIT = Heparin induzierte Thrombozytopenie; iv = intravenös; LA = Linker Vorhof; LAA = Linkes Vorhofsohr; MI = Myokardinfarkt; NMH = Niedermolekulare(s) Heparin(e); nvAF = nichtvalvuläres Vorhofflimmern;

NSTE-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome (umfasst als Oberbegriff die instabile Angina pectoris und den nicht-ST-Hebungsinfarkt); OAK = orale Antikoagulation; PCI = Perkutane Koronarintervention; Pat. = Patient/Patienten; rd = randomisierte Studie; RR = relative Riskoreduktion; sc = subkutan; SR = Sinusrhythmus; Sub = Subgruppe; TEK = thromboembolische Komplikation; TEE = transösophageale Echokardiographie; TP = Thromboseprophylaxe; TVT = Tiefe Venenthrombose; UFH = unfraktioniertes Heparin; VTE = venöses thromboembolisches Ereignis

Einleitung

Zur Prophylaxe oder Behandlung von Thromboembolien bei Herzerkrankungen stehen Antikoagulanzien, Thrombozytenfunktionshemmer und Thrombolytika zur Verfügung. Die Auswahl des optimalen Medikaments oder der Kombination von Medikamenten ist ebenso wie die Beantwortung von Fragen bezüglich Zeitpunkt, Dosis und Dauer der antithrombotischen Therapie von grundlegender Bedeutung für den therapeutischen Erfolg. Seit der ersten Zulassung im Jahre 1985 haben niedermolekulare Heparine (NMH) bei vielen Indikationen unfraktioniertes Heparin (UFH) ersetzt. Die Anwendung von NMH in der Kardiologie hat zugenommen, nachdem Enoxaparin und Dalteparin am Ende der letzten Dekade in vielen Ländern zur Behandlung der instabilen Angina pectoris oder der nicht-ST-Hebungsinfarkte, zusammengefasst in diesem Artikel als „non-ST-elevation acute coronary syndromes" (NSTE-ACS), zugelassen worden waren. Für Kliniker ist es von Bedeutung, ein Update zu den Studien und den Schlussfolgerungen für die Anwendung von NMH zu erhalten. Tabelle 1 fasst Indikationen zusammen, die mit NMH untersucht wurden und die für die klinische Praxis von Relevanz sind. Weitergehende Informationen sind im Text durch die Auflistung relevanter Studien enthalten.

Herzinsuffizienz und tiefe Venenthrombose (TVT)

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde anhand von Laboruntersuchungen eine Hyperkoagulabilität festgestellt [67]. Die Behandlung mit einem NMH (Bemiparin, 3500 IE anti-Xa) führte zur Verbesserung der Normabweichungen [19]. Das thromboembolische Risiko hängt von der Schwere der Herzinsuffizienz ab. Die Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen und von Thromben im linken Herz sind die wesentlichen Ziele der Antikoagulation.

Die Prophylaxe tiefer Venenthrombosen bei akut erkrankten internistischen Patienten (Pat.) war wirksam mit 4000 IE anti-Xa (IE) Enoxaparin und 5000 IE anti-Xa (IE) Dalteparin. Nach einer 6 bis 14-tägigen Prophylaxe mit Enoxaparin wurde die anhand von Phlebographien festgestellte TVT-Rate von 14,9% in der Placebo-

Gruppe (n=288) auf 5,5% in der 4000 IE Enoxaparin-Gruppe (n=291) reduziert (p=0,0002) [84]. Ungefähr 1/3 der untersuchten Pat. wiesen die Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV auf. Die PRINCE-Studie zeigte, dass 4000 IE Enoxaparin in der "Herzinsuffizienz-Subgruppe" (n=113) bei den phlebographisch identifizierten thromboembolischen Komplikationen (TEK) im Vergleich zu 3 x 5000 IU UFH (n=93) nicht unterlegen war (16,1% UFH vs. 9,7% Enoxaparin), wohingegen die Nicht-Unterlegenheit nicht für Pat. mit respiratorischen Erkrankungen gezeigt werden konnte (5,9% UFH vs. 7,1% Enoxaparin) [56]. In der PREVENT-Studie wurde eine signifikante (p=0,0015) Reduktion klinisch relevanter venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) von 4,96% auf 2,77% mit 5000 IE Dalteparin für 14 Tage (n=1518) im Vergleich zu Placebo (n=1473) bei hospitalisierten internistischen Pat., z.B. mit kongestiver Herzinsuffizienz, festgestellt [oral presentation ISTH 2003, Birmingham]. Hinsichtlich Sicherheit, insbesondere Blutungen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für Enoxaparin und Dalteparin im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassend sind 4000 IE Enoxaparin und 5000 IE Dalteparin effektiv und sicher zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen bei Pat. mit kongestiver Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder IV und können deshalb bei dieser Indikation empfohlen werden. Die Prophylaxe sollte mindestens bis zur Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus fortgeführt werden, da dies normalerweise die wirkungsvolle Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung und die Mobilisierung des Patienten wiederspiegelt. Jedoch standen bei den oben erwähnten Studien nicht die Dauer der Prophylaxe und die Prävention kardialer Thromben im Blickpunkt. Insbesondere bei Vorhofflimmern besteht das thromboembolische Risiko fort.

Chronische Herzinsuffizienz bei Kardiomyopathie

Bei dilatierten, hypokinetischen Herzkammern können niedriger Blutfluss und Stase intrakardiale Thromben verursachen mit nachfolgenden arteriellen Embolien [93]. TEK-Raten von 1-3%/Jahr wurden für Pat. mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz berichtet [11]. Die prospektive, nicht-randomisierte EPICAL-Studie identifizierte einen signifikanten Effekt der langfristigen antithrombotischen Therapie mit oralen Antikoagulanzien (OAK) bei Pat. mit schwerer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion (z.B. Ejektionsfraktion ≤ 30%), wobei die Überlebensrate nach 5 Jahren von 31% auf 40% im Vergleich zu keiner OAK anstieg [23]. Da randomisierte Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz fehlen, ist die Evidenz zur Antikoagulation begrenzt. Die Antikoagulation kann insbesondere bei Pat. mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion von Nutzen sein. Überzeugendere Empfehlungen werden sich wahrscheinlich aus den Ergebnissen laufender klinischer Studien ergeben, insbesondere der Studie "Warfarin and Anti-

Table 1. Indikationen zur Antikoagulation bei Patienten mit Herzerkrankungen, bei denen eine Dokumentation hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Sicherheit von NMH erfolgte.

Indikation	NMH [Referenz]	Untersuchtes Dosierungsschema	Studiendesign (mit NMH behandelte Pat.)	Ergebnisse zur Wirksamkeit	Ergebnisse zur Sicherheit: schwere Blutungen
TP bei Herzinsuffizienz NYHA III oder IV	Dalteparin [orale Präsentation ISTH Birmingham 2003]	5000 IE; 14 Tage	db (Sub von n=1518)	Überlegen vs. Placebo	Keine Erhöhung vs. Placebo
	Enoxaparin [84] Enoxaparin [56]	4000 IE; 6-14 Tage 4000 IE, 8-12 Tage	db (Sub von n=291) db (Sub von n=93)	Überlegen vs. Placebo, Nicht-unterlegen vs. UFH	Keine Erhöhung vs. Placebo und UFH
TP bei chronischer Herzinsuffizienz / Kardiomyopathie oder chronischem AF	Dalteparin [42]	1x100 IE/kg Langzeit	Kohorte (n=25)	Gerechtfertigt im Falle der Kontraindikation für OAK	1 schwere Blutung in 40 Behandlungsjahren
TP bei TEE-geführter CV	Dalteparin [6, 81] Dalteparin [109]	2x100 IE/kg 2x5000 IE	2 Kohorten (n=145+34) rd (n=88) vs. UFH	Keine TEK Keine TEK	Keine schwere Blutung Keine schwere Blutung
	Enoxaparin [20] Enoxaparin [91]	2x1 mg/kg 2x1 mg/kg	Kohorte (n=57) rd (n=212) vs. UFH	Keine TEK Tod, TEK, schwere Blutung 3,3% vs. 5,6%, p<0,02	Keine schwere Blutung
TP bei künstlichen Herzklappen, Langzeitgabe	Dalteparin [42]	120-150 bis zu 200 IE/kg[1)]	Kohorte (n=16)	Keine TEK, nur im Falle einer Kontraindikation für OAK gerechtfertigt	Keine schwere Blutung
	Nadroparin [63]	2x0,01 ml/kg[1)]	case reports (n=2)		

Therapie bei NSTE-ACS, akute Phase[5)]	Dalteparin [29] Dalteparin [30, 31] Dalteparin [58]	2x120 IE/kg, 5-7 Tage	db (n=741) vs. Placebo rd (n=751) vs. UFH nicht-rd (n=3489)	63% RR vs. Placebo Kein Unterschied vs. UFH	no increase vs. Placebo or UFH
	Enoxaparin [12, 4]	2x1 mg/kg, 2-8 Tage (Median 2.6d)	db (n=1607+1953) vs. UFH	Überlegen vs. UFH 47% RR vs. Placebo	Keine Erhöhung vs. UFH
	Nadroparin [95]	2x 87 IE/kg, 6/14 Tage	rd (n=1166+1151)	Kein Unterschied vs. UFH	Keine Erhöhung vs. UFH
Therapie bei NSTE-ACS, prolongiert	Dalteparin [30, 61]	2x5000-7500 IE[2)] 30 Tage (45 Tage) [3)]	db (n=1049) vs. Placebo	47% RR vs. Placebo nach 30 Tagen, verschwinden am Tag 90	nach 90 Tagen: 3,3% Dalteparin vs. 1,5% Placebo (p=0,01)
aSTEMI, ohne Revaskularisation[6)]	Dalteparin [50]	2x120 IE/kg, 3d	nicht-rd (n=1128)	Mortalität 1,4%	Keine schwere Blutung
	Enoxaparin [15]	Bolus 30mg iv, 2x 1mg/kg: 2-8 Tage	db (n=604)	Kein Unterschied vs. UFH	Kein Unterschied vs. UFH
TP mit Bezug auf eine Intervention bei Pat. die OAK erhalten	Dalteparin [86] Dalteparin [97, 99]	2x5000 IE[4)] 2x100 IE/kg[4)]	Kohorte (> 200) 2 Kohorten (n=244+24)	Nicht berichtet 1 TEK	Nicht berichtet 1 schwere Blutung
	Enoxaparin [26, 90]	2x1 mg/kg[4)]	Kohorte (n=82+20)	Keine TEK	2 schwere Blutungen

Abkürzungen: AF = Vorhofflimmern; aSTEMI = akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken Erhöhung; CV = Kardioversion; db = Doppelblindstudie; NSTE-ACS = akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken Erhöhung; OAK = orale Antikoagulation; PCI = perkutane Koronarintervention; Pat. = Patienten; rd = randomisierte Studie; RR = relative Risikoreduktion; Sub = Subgruppe; TEK = thromboembolische Komplikation; TEE = transösophageale Echokardiographie; TP = Thromboseprophylaxe

1) Dosis sollte anhand von anti-Xa-Messungen angepasst werden

2) Frauen <80 kg, Männer <70 kg: 2x5000 IE; Frauen ≥80 kg, Männer ≥70 kg: 2x7500 IE

3) Effekt wurde gezeigt, wenn Eingriff zur Revaskularisation innerhalb von 45 Tagen durchgeführt wurde. Kein signifikanter Effekt nach 90 Tagen

4) Spezielle Anweisungen für den Tag des Eingriffs; grundsätzlich Bestimmung der individuellen Risiko/Nutzen-Relation; besondere Vorsicht bei künstlichen Herzklappen

5) Für die Kombination mit einer PCI und/oder GP IIb/IIIa Hemmern siehe weitere Informationen im Text

6) Für Pat., die geeignet für eine Lyse sind, siehe detaillierte Informationen im Text

platelet Therapy in Chronic Heart Failure" (WATCH) mit 4500 Pat., die zu Clopidogrel 75 mg/Tag, Aspirin 160 mg/Tag oder Warfarin (INR 2,5-3,0) randomisiert werden [67].

Publizierte Erfahrungen mit der Anwendung von NMH bei Pat. mit Kardiomyopathie sind begrenzt auf 15 Pat. mit Kontraindikationen für OAK, die eine durchschnittlich NMH-Dosis von 100 IE/kg/Tag erhielten [42]. 10 andere Pat. wurden mit der gleichen Dosis wegen Vorhofflimmern und 79 Pat. zur Sekundärprophylaxe einer TVT behandelt. 16 weitere Pat. erhielten eine intensivere Antikoagulation wegen künstlichen Herzklappen. Es wurde überwiegend Dalteparin verwendet. 19 Pat. erhielten auch Certoparin oder Nadroparin. Die Langzeitbehandlung mit NMH bis zu 10,8 Jahren wurde gut vertragen. Bei Pat. mit Kardiomyopathie oder Vorhofflimmern wurde keine TEK beobachtet; lediglich eine schwerwiegende, jedoch nicht lebensbedrohliche Blutung trat während der kumulativen Behandlungsperiode von 40 Jahre auf. Basierend auf diesen Erfahrungen kann bei schwerer linksventrikulärer Dysfunktion die Langzeitanwendung von Dalteparin bei Patienten mit Kontraindikationen für eine OAK gerechtfertigt werden.

Nichtvalvuläres Vorhofflimmern (nvAF)

Chronisches nvAF ist die dominierende Rhythmusstörung in der älteren Population und geht mit einem erhöhten Risiko für Embolien und Schlaganfällen einher (relatives Risiko 2,4 für Männer und 3,0 für Frauen) [32]. Blutstase, vor allem im linken Vorhof (LA) und linken Vorhofsohr (LAA), sowie die Aktivierung der Hämostase sind die wesentlichen Gründe für die intrakardiale Bildung von Thromben. Pat. mit Vorhofflimmern (AF) bei einer rheumatischen Herzklappenerkrankung oder einer mechanischen Herzklappe haben ein wesentlich höheres Risiko für eine TEK (ca. 15- bis 18-fach) [85, 107]. Das Risiko für einen Schlaganfall bei Pat. mit nvAF steigt mit dem Alter von 1,3%/Jahr bei 50- bis 59-jährigen auf 5,1%/Jahr bei älteren Patienten zwischen 80 und 89 Jahren. Wie die gepoolten Daten aus 5 Primärpräventionsstudien bei nvAF zeigten, konnte die Inzidenz für TEK durch eine orale Antikoagulation um 47-86% reduziert werden [1]. Basierend auf ACCP- und ACC/AHA/ESC-Empfehlungen [1, 34] sind Cumarine oder Aspirin (ASS) in den meisten Fällen von chronischem AF indiziert, wobei die Auswahl des Antikoagulans von weiteren Risikofaktoren wie hohes Alter (> 75 Jahre), Hypertonus, vorherige TEK, linksventrikuläre Dysfunktion und Diabetes mellitus abhängt [1, 34]. Dennoch scheint die Wahrscheinlichkeit für den tödlichen Ausgang eines ischämischen Insults bei Pat. unter ASS-Therapie höher zu sein als bei Patienten unter effektiver OAK mit INR ≥ 2,0 (Hazard Ratio 2,5; p=0,09) [46]. Daher profitieren Patienten mit Kontraindikation für Cumarine möglicherweise von NMH als Alternative zu ASS bei der Langzeitantikoagulation

im Falle von chronischem AF. Begrenzte Erfahrungen wurden bisher publiziert [42].

Kardioversion (CV) zum Sinusrhythmus (SR) bei Vorhofflimmern oder -flattern

Bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern, welches länger als 48 Stunden andauert, besteht ein hohes Risiko für TEK und Schlaganfälle von annähernd 5%, wenn keine effektive antithrombotische Therapie bei der CV und nach Wiederherstellung des SR durchgeführt wird [1, 88]. Berichte über die Bildung von LAA-Thromben vor dem dritten Tag nach Beginn des AF liegen ebenfalls vor [24]. Eine OAK (INR ≥ 2.0), welche 3-4 Wochen vor und anschließend bis zu 4-6 Wochen nach CV durchgeführt wird, reduziert das Risiko für eine TEK auf ungefähr 1% [1, 88]. Dieser sogenannte „konventionelle" Ansatz zur Antikoagulation wird von den meisten Fachgesellschaften empfohlen, führt jedoch in der Praxis zu einer deutlichen zeitlichen Verzögerung der CV von im Mittel 5 Wochen [87]. Durch Ausschluss von LA- und insbesondere LAA-Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE, sogenannte TEE-geführte CV) kann die Vorbehandlungsperiode mit OAK entfallen. Es bestehen zwei potentielle Vorteile für den TEE-geführten Ansatz im Vergleich zur konventionellen Strategie: (1) Verkürzung des Zeitraumes bis zur CV mit der Hoffnung, dass der SR länger und bei einem höheren Prozentsatz an Pat. erhalten bleibt, indem der zeitabhängige, nachteilige atriale „Remodeling"-Prozess vermieden wird [105]. (2) Reduziertes CV-bedingtes Embolierisiko durch Ausschluss von thromboembolischen Risikofaktoren vor CV wie Thrombus im LA oder LAA, sehr dichter spontaner Echokontrast, niedrige Ausflussgeschwindigkeit im LAA (< 20cm/s) und komplexe Plaques (Dicke ≥ 4 mm) in der thorakalen Aorta [110].

Ein weiterer wichtiger Befund der TEE-Studien war, dass nach CV eine transiente, mechanische Dysfunktion des LA und LAA besteht, die als „atrial stunning" bezeichnet wird, für einige Tage bis zu drei oder vier Wochen anhält und das Risiko für eine TEK weiter erhöht. Dies steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass nahezu alle TEK an den Tagen 1 bis 18 nach erfolgreicher CV (durchschnittlich nach 2 Tagen) beobachtet wurden. 98% dieser Ereignisse traten innerhalb von 10 Tagen nach der CV auf [7]. Daher muss in diesen ersten 10 Tagen nach CV bei fortbestehendem SR eine besonders wirksame Antikoagulation zur Reduktion des embolischen Risikos gewährleistet sein. Nach diesem Zeitraum kann die Intensität der Antikoagulation eventuell reduziert werden. Für die TEE-geführte CV wird eine schnelle und effektive antithrombotische Therapie zum Zeitpunkt der TEE und bei der CV benötigt. Derzeit wird intravenöses (iv) UFH mit aPTT-Dosisanpassungen bei überlappendem Beginn mit einem Cumarinderivat empfohlen [34]. Die vor

kurzem publizierte multizentrische ACUTE-Studie unterstützt die Verwendung von UFH für die TEE-geführte CV mit nachfolgendem Warfarin für weitere 4 Wochen [57]. Fünf von 619 Pat. (0,8%) mit Thrombusausschluss in der TEE hatten nachfolgend eine TEK, wobei kein signifikanter Unterschied zur konventionellen Behandlungsgruppe (Dauer der Therapie mit Warfarin vor CV ca. 5 Wochen) zu verzeichnen war (0,5%). Es ergab sich eine signifikante Reduktion von schwerwiegenden Blutungsereignissen zum Vorteil der TEE-geführten CV (5,5% vs. 2,9%, p=0,03), jedoch zeigte sich keine Differenz hinsichtlich der Erhaltung des SR nach 8 Wochen zwischen den beiden Armen.

Die kontinuierliche iv-Gabe von UFH führt jedoch zu einer starken Einschränkung der Mobilität der Patienten und erfordert eine stationäre Behandlung. Die Verwendung von NMH würde eine erhebliche Vereinfachung der Therapie durch die sc Verabreichung ermöglichen mit Erhalt der vollen Mobilität der Pat. und in der Regel ohne Notwendigkeit zum Monitoring der gerinnungshemmenden Wirkung [44]. Basierend auf Ergebnissen einer mit Dalteparin durchgeführten Studie hat die TEE-geführte CV mit NMH auch das Potential zu einer signifikanten Kostenreduktion insbesondere durch die ambulante Behandlungsmöglichkeit im Vergleich zur Behandlung mit UFH im Krankenhaus [55]. Außerdem ermöglicht die einfache Handhabung von NMH eine zeitlich ausreichende Überlappungsphase, wenn die Therapie mit Cumarinen eingeleitet wird. Dies ist von Bedeutung, da aufgrund der langen Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors II von ca. 2,5 – 3 Tagen mit Cumarinen die volle antithrombotische Wirkung erst ca. 6-8 Tage nach Therapiebeginn erreicht wird. Wie derzeit empfohlen, sollte diese Überlappungsphase mindestens 4 Tage betragen [43]. Es kann kritisiert werden, dass in der ACUTE-Studie die Überlappungszeit zwischen iv UFH und Cumarin nur 2,5 Tage andauerte und daher eine unzureichende Antikoagulation nach CV vorgelegen haben könnte.

In einer Studie mit 413 Pat. ging die frühzeitige, TEE-geführte CV unter Verwendung von UFH überlappend mit Warfarin mit einer niedrigen Rate für TEK von 0,24% einher. Darüber hinaus war die Rezidivrate des AF signifikant reduziert, wenn die Dauer des AF unter 3 Wochen lag [103]. Studien, die bisher mit NMH durchgeführt wurden, bestätigen die niedrige Ereignisrate bei der TEE-geführten CV: in einer Studie, die Dalteparin mit einer Tagesdosis von 200 IE/kg bei 145 Pat. mit erfolgreicher TEE-geführter CV untersuchte, wurde keine TEK beobachtet [81]. In unser eigenen Kohortenstudie, die 125 Pat. mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern oder –flattern einschloss, wurde die Dalteparin-Behandlung am Tag der Krankenhausaufnahme mit einer Dosis von 2 x 100 IE/kg (Maximaldosis 2 x 10.000 IU) eingeleitet [6]. Die TEE wurde bei 39 (31%) Pat. am Tag 2 (Median, Range 0-14 Tage) nach Beginn mit der Dalteparin-Behandlung durchgeführt. Die CV war erfolgreich bei 26 von 34 Pat. (76%), die keinen Thrombus in der TEE aufwiesen. Keine TEK oder schwerwiegende Blutung trat während der Dalteparin-Be-

handlung auf und eine mediane Überlappungszeit von 9 Tagen zwischen Start des Cumarins und Stopp des NMH konnte leicht ermöglicht werden. Eine weitere, nicht-randomisierte prospektive Untersuchung schloss 57 Pat. ein [20]. Die TEE wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einleitung der Behandlung mit Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 Stunden durchgeführt. Erneut wurde keine TEK und keine schwerwiegende Blutung nach CV zum SR beobachtet, ebenso wie in einer Studie, bei der 26 Pat. mit derselben Dosis und gleichzeitigem Beginn der OAK in einem ambulanten Setting behandelt worden waren [62]. In der randomisierten ACE-Studie (Anticoagulation for Cardioversion with Enoxaparin) [91] wurde beiTEE-geführter CV ein mit iv UFH gefolgt von Phenprocoumon (n=216, Überlappungszeit ≥ 3 Tage) behandelter Arm verglichen mit einem alleinigen subkutanen NMH-Arm (n=212), bei dem Enoxaparin über 4 Wochen nach CV mit Dosisreduktion nach den ersten 3 bis 8 Tagen gegeben wurde. Die Inzidenz für Tod aus jeglichem Grunde, systemischer Thromboembolie, zerebralen ischämischen Ereignissen oder schwerwiegenden Blutungen war 3,3% mit NMH versus 5,6% in der UFH-Gruppe, was eine Nicht-Unterlegenheit für das NMH zeigt ($p<0.02$). In einer weiteren prospektiven randomisierten Studie zur TEE-geführten CV (n = 172) wurden 2 x 5000 IE Dalteparin mit aPTT-adjustiertem iv UFH verglichen. Unmittelbar nach TEE wurde die Warfarin-Therapie eingeleitet und für 4 Wochen nach der CV fortgeführt. In keiner der beiden Gruppen wurde eine TEK festgestellt [109, als Übersicht zu den Studien siehe 106].

Basierend auf den oben erwähnten Studienergebnissen kann die subkutane Behandlung mit Enoxaparin (2 x 1 mg/kg KG) oder Dalteparin (2 x 100 IE/kg KG) als eine sichere und effektive Alternative zu iv UFH bei der TEE-geführten CV angesehen werden, auch wenn offizielle Zulassungen fehlen.

Mechanische künstliche Herzklappen

Pat. mit mechanischer Herzklappe haben in Abhängigkeit vom Typ der implantierten Herzklappe und der Intensität der OAK ein Risiko für eine TEK von bis zu 6,5%/Jahr [45]. Mit modernen "bileaflet"-Klappen reduziert sich das Risiko auf ungefähr 0,5%/Jahr [92]. Da zugleich schwerwiegende Blutungsereignisse bei Pat. mit künstlichen Herzklappen unter OAK zwischen 0,7%/Jahr und 6,6%/Jahr lagen [92], sollte das antithrombotische Regime für jeden Klappentyp und Klappenlokalisation definiert werden [9, 38, 40, 92, 98, 100]. Bei biologischen Herzklappen ist gewöhnlich eine Antikoagulation über 3 Monate nach Klappenimplantation ausreichend mit einigen Ausnahmen, wie z.B. bei AF. Eine dauerhafte antithrombotische Behandlung ist bei allen Pat. mit mechanischen Herzklappen indiziert. In einer nicht-randomisierten Studie (n=208) wurden Enoxaparin (2 x 1 mg/kg) oder Nadroparin (2 x 87 IE/kg) postoperativ über durchschnittlich 14 Tage gegeben und mit

UFH verglichen. Eine therapeutische Antikoagulation am Tag 2 wiesen 87% der mit NMH und lediglich 9% der mit UFH behandelten Pat. auf [74]. Im Falle einer Kontraindikation für Cumarinderivate (Tabelle 2) wurden als Alternative UFH und NMH bei Fehlen von kontrollierten Studien in der Schwangerschaft und bei nicht schwangeren Patienten angewandt [42, 65, 83].

In der Schwangerschaft ging eine niedrig-dosierte Gabe von sc UFH mit einem signifikanten Risiko für Klappenthrombosen einher [10, 36, 83] und führte zu vermehrtem Knochenverlust und Heparin induzierter Thrombozytopenie (HIT II). Nachfolgende osteoporotische Frakturen wurden bei 2,2% der schwangeren Frauen unter Langzeitbehandlung mit UFH beobachtet [18]. NMH ist eine Alternative, da es nicht die Plazentaschranke passiert und geringere Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel aufweist [78]. Bedenken wurden geäußert, als Berichte über Klappenthrombosen unter NMH in 6 Fällen nicht nur bei schwangeren Frauen publiziert wurden. Da relativ niedrige Tagesdosierungen mit 2850 oder 5700 IE Nadroparin [47], 5000 IE Dalteparin [2], 2000-8000 IE Enoxaparin [8, 64] in 5 von 6 Fällen zur Anwendung kamen, sollte eine Intensivierung der Antikoagulation die Konsequenz sein. Bei einer Serie von 16 Pat. mit mechanischen Herzklappen trat keine TEK unter einer NMH-Tagesdosis von 120-150 IE/kg KG auf [42] ebenso wie mit einer Nadroparin-Dosis von 2 x 0,01 ml/kg/Tag (n=2) [63] und einer Dalteparin-Dosis von 16000 IE/Tag (n=1) [68]. Die Berichte über Thrombosen bei künstlichen Herzklappen unter Behandlung mit NMH unterstreichen die Bedeutung eines antithrombotischen Managements mit engmaschigem Monitoring der Gerinnungsaktivität, um anti-Xa-Spiegels von ≥ 0.5 U/mL 4 bis 6 Stunden nach Injektion sicherzustellen [69]. Insbesondere während der Schwangerschaft muss mit wechselnden hämostaseologischen Bedingungen und variablen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Effekten von NMH gerechnet werden [22]. In den Richtlinien der 6. ACCP Consensus Conference wurde dosisadjustiertes NMH bei schwangeren Frauen mit mechanischen Herzklappen als Grad 2C-Empfehlung aufgeführt [37]. Andererseits wurde in einem Konsensus-Statement der „European Society of Car-

Tabelle 2. Gründe für den Ersatz von Cumarinderivaten durch NMH.

Vorübergehender Wechsel	**Dauerhafter Ersatz**
Periinterventionelles Risiko für Blutungen	Pat. mit Blutungsrisiko
	Intoleranz gegenüber Cumarin
Schwangerschaft	Cumarin-induzierte schwere Blutungskomplikation
Verlängerte postoperative Therapie nach Herzklappenersatz-Operation	Malignom
	TEK unter Cumarintherapie

diology" [25] zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen festgestellt, dass NMH bei Pat. mit künstlichen Herzklappen während der Schwangerschaft nicht empfohlen werden sollte. Eine Evidenz-basierte Übersicht zu den Strategien der Antikoagulation bei schwangeren Frauen mit künstlichen Herzklappen wird im „clinical cardiology consensus report" der „American Health Consultants" im Detail diskutiert [3]. Es werden dringend weitere kontrollierte Studien benötigt [40, 72]. Neue Daten zu NMH bei einer Dosis von bis zu 200 IE Dalteparin/kg/Tag sind möglicherweise verfügbar nach Abschluss der deutschen EThIG-Studie ("Effektivität von Thromboseprophylaxe als Intervention in der Gravidität"). Unter anderem werden nach den Einschlusskriterien dieser mit dem NMH Dalteparin durchgeführten Studie auch schwangere Frauen mit künstlichen Herzklappen akzeptiert [35].

Akute Koronarsyndrome ohne ST-Strecken Erhöhung (NSTE-ACS)

Ein nicht verschließender Thrombus aufgrund einer Plaque-Ruptur oder Fissur ist das pathophysiologische Korrelat bei Pat. mit instabiler Angina oder einem Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS). Sechs randomisierte Studien zur Kombination von UFH mit ASS im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe verfehlten den Nachweis eines signifikanten Vorteils. Selbst bei Verwendung der gepoolten Daten aller 1353 Pat. wurde keine Signifikanz erreicht (p=0,06), da die Risikoreduktion von 33% zu gering war [76]. Erstmalig konnte die FRISC-Studie (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) mit 1506 Pat. eine signifikante Risikoreduktion von 63% im Vergleich zu Placebo bei dem kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt (MI) nach sc-Behandlung mit 2 x 120 IE Dalteparin/kg, Maximaldosis 2 x 10000 IE, für 6 Tage, zeigen [29]. Die Rate schwerer Blutungen in der Dalteparin-Gruppe war niedrig und nicht signifikant erhöht im Vergleich zu Placebo (0.8% vs. 0.5%). Es wurde kein direkter Vergleich zwischen dem NMH Enoxaparin und Placebo durchgeführt; durch eine spezielle statistische Technik zur Kombination von Studien mit Enoxaparin/UFH-Vergleichen und Placebo/UFH-Vergleichen wurde eine Risikoreduktion von 47% (p=0.023) für Tod und MI festgestellt [71].

Die ESSENCE-Studie verglich Enoxaparin (1 mg/kg alle 12 Stunden) mit iv aPTT-adjustiertem UFH [12]. 3171 Pat. mit instabiler Angina oder non-q-wave MI erhielten die Studienmedikation für 48 Stunden bis maximal 8 Tagen (Median 2,6 Tage). Am Tag 30 wurde eine signifikante Reduktion durch Enoxaparin bei der Inzidenz für Tod, MI und rezidivierender Angina (kombinierter Endpunkt) gesehen (19,8% Enoxaparin vs. 23,3% UFH, p=0,016). Nach einem Jahr blieb die Differenz erhalten mit einer Ereignisrate von 32% vs. 36%. Die Sicherheit war vergleichbar mit Inzidenzen für schwere Blutungen am Tag 30 von 6,5% mit Enoxaparin vs. 7,0% mit UFH. In der TIMI 11B-Studie wurde die Behandlung mit einem iv-Bolus

von 30 mg Enoxaparin eingeleitet und für 3 Tage bis zu maximal 8 Tagen sc mit der gleichen Dosis wie in der ESSENCE-Studie fortgeführt. Nach Ende der akuten Phase im Krankenhaus erhielten die Pat. in der Enoxaparin-Gruppe 2 x 40 mg oder 2 x 60 mg bis zum Tag 43. Die Vergleichsgruppe erhielt iv aPTT-adjustiertes UFH in der akuten Phase gefolgt von Placebo während der ambulanten Phase. Die Effektivität im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt war mit Enoxaparin signifikant besser am Tag 8 (12,5% vs. 14,5%, p=0,048) ohne signifikanten Unterschied bei den schwerwiegenden Blutungen bis zum Ende der initialen Hospitalisierung (1,5% Enoxaparin vs. 1,0% UFH, p=0,143) [4].

Andere randomiserte Studien, die die akute Phase bei NSTE-ACS mit den NMH Dalteparin 2 x 120 IE/kg [58] und Nadroparin 2 x 87 IE/kg [95] untersuchten, ergaben den Hinweis für eine ähnliche Effektivität und Sicherheit von NMH im Vergleich zu aPTT-adjustiertem iv-UFH. Eine überlegende Wirksamkeit von Enoxaparin, zweimal täglich, im Vergleich zu dem NMH Tinzaparin wurde in einer offenen, randomisierten Studie mit 438 Pat. festgestellt [73]. Tinzaparin wurde einmal täglich in der Dosis wie für die Behandlung tiefer Venenthrombosen gegeben. Es ist wahrscheinlich, dass eimmal tägliche Injektionen von NMH unzureichend für die akute Phase des NSTE-ACS sind. Direkte Vergleiche zwischen zweimal täglich applizierten NMH bei NSTE-ACS stehen noch aus. Die Dosierungsschemata in den UFH-Vergleichsgruppen unterscheiden sich zwischen den Studien. Beispielsweise erreichten in der mit Dalteparin durchgeführten FRIC-Studie 44% der mit UFH behandelten Pat. innerhalb von 6 Stunden den therapeutischen Bereich (1,5 bis 2,0-fache Verlängerung) im Vergleich zu lediglich 30,3% der mit UFH behandelten Pat. in der ESSENCE-Studie, die eine aPTT von 55-85 sec innerhalb von 6 bis 12 Stunden erreichten [12].

Zusammenfassend ergab die FRISC-Studie für Dalteparin ein Sicherheitsprofil, dass gut vergleichbar mit Placebo ist, und eine Risikoreduktion für Tod und MI, welche annähernd doppelt so hoch ist wie für UFH gezeigt wurde. Die überlegene Effektivität von Enoxaparin in der ESSENCE- and TIMI 11B-Studie ist ein weiterer Grund, UFH durch NMH zu ersetzen. Dalteparin (120 IE/kg alle 12 Stunden) und Enoxaparin (1 mg/kg alle 12 Stunden) wurden in den USA und in verschiedenen europäischen Staaten beim NSTE-ACS zugelassen.

Kombination von NMH mit Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren bei NSTE-ACS

GP IIb/IIIa-Inhibitoren haben sich als nützlich bei Pat. mit NSTE-ACS erwiesen, insbesondere wenn eine perkutane Koronarinterventionen (PCI) frühzeitig durchgeführt werden kann. Daher wurde die Effektivität und Sicherheit der Kombination von NMH und GP IIb/IIIa-Inhibitoren untersucht.

Die ACUTE I-Pilotstudie verglich 26 mit Enoxaparin (1 mg/kg alle 12 Std.) und Tirofiban (0,1 µg/kg/min iv für 48-108 Std.) behandelte Pat. mit 27 Pat., die mit UFH und dem gleichen Tirofiban-Regime behandelt wurden [13]. Die PCI war zwischen 48 Std. und 96 Std. nach Beginn der Studienmedikation vorgesehen. Es trat keine schwere oder moderate Blutung auf. Die INTERACT-Studie randomisierte 746 Pat. mit akutem Koronarsyndrom, die mit dem GP IIb/IIIa-Inhibitor Eptifibatide behandelt wurden, zu UFH oder Enoxaparin 1 mg/kg zweimal täglich. Die Inzidenz schwerer Blutungen innerhalb der ersten 96 Std. wurde durch NMH signifikant reduziert (1,8% vs. 4,6% UFH) [41]. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse innerhalb der ersten 48 Std. von 25% unter UFH auf 14% unter NMH gezeigt werden. Weitere Studien wurden mit Enoxaparin 1 mg/kg zweimal täglich oder Dalteparin 2 x 120 IE/kg/Tag durchgeführt:

- ACUTE II (Enoxaparin und Tirofiban vs. UFH und Tirofiban) [14]
- NICE 3 (Enoxaparin und 3 verschiedene GPIIb/IIIa-Inhibitoren) [27]
- NICE 4 (Enoxaparin und Abciximab vor PCI) [52]
- PARAGON-B (Art des NMH im Protokoll nicht spezifiziert) [75]
- GUSTO IV Dalteparin-Substudie (keine frühe Intervention, Dalteparin für 5 – 7 Tag kombiniert mit Abciximab als 24 Std.- oder 48 Std.-Infusion nach Bolusinjektion oder Placebo) [48]

Eine zumindest gleiche Wirksamkeit und Sicherheit von GP IIb/IIIa-Inhibitoren in Kombination mit therapeutischen NMH-Dosierungen im Vergleich zur Kombination mit UFH konnte gezeigt werden [für eine detaillierte Übersicht siehe 108].

Perkutane Koronarintervention (PCI)

Die FRISC II-Studie weist darauf hin, dass eine frühe invasive Strategie dem konservativen Ansatz beim NSTE-ACS überlegen ist [31]. In dieser Studie wurde die PCI in Kombination mit der peri-interventionellem Dalteparin-Gabe bei 742 Pat. durchgeführt. Die letzte Injektion von 2 x 120 IE Dalteparin/kg (maximal 2 x 10000 IE) wurde spätestens 12 Std. vor der PCI gegeben. Die erste sc Injection von 120 IE Dalteparin/kg nach PCI wurde 2 bis 6 Std. nach Entfernung der Einführschleuse (Sheath) appliziert. Im Falle gleichzeitiger Therapie mit dem GP IIb/IIIa-Inhibitor Abciximab wurde Dalteparin nicht innerhalb von 24 Std. nach der Infusion gegeben. Dieselbe sc-Dalteparin-Dosis vor der PCI und Abciximab wurde von Kereiakes et al. (2001) verwendet [54], jedoch wurden direkt vor der PCI zusätzliche iv-Injektionen gegeben:

- 40 IE Dalteparin/kg, wenn die PCI 8–12 Std. nach der sc-Injektion durchgeführt wurde

- 40 IE (n=27) oder 60 IE (n=28) Dalteparin/kg, wenn die PCI > 12 Std. nach der sc-Injektion durchgeführt wurde oder keine vorherige sc-Injektion gegeben worden war

Die Inzidenz der eingriffsbezogenen Thrombosen wurde signifikant durch die höhere iv-Dosis reduziert (11,1% vs. 0%, p<0,01) ohne das Risiko für schwere Blutungen zu erhöhen (3,7% in der 40 IE/kg-Gruppe vs. 2,6% in der 60 IE/kg-Gruppe).

Eine Subanalyse von Pat. mit einer PCI 24 Std. nach initialer Behandlung in der ESSENCE- oder TIMI 11B-Studie hat eine nicht signifikante (p=0,06) Reduktion hinsichtlich Tod und MI nach 43 Tagen für 431 Pat., die mit 2 x 1 mg/kg Enoxaparin behandelt worden waren, im Vergleich zu 493 in der UFH-Gruppe behandelten Pat. gezeigt (3,3% vs. 5,9%). Kein Unterschied wurde hinsichtlich schwerwiegender Blutungen festgestellt (5,4% vs. 6,2%) [28]. Weitere Studien mit verschiedenen Dosierungsschemata für Enoxaparin bei der PCI wurden publiziert von

- Rabah et al. (1999) [79]: Eine Einzeldosis von 1 mg/kg iv sofort bei der PCI (n=30) im Vergleich zu UFH (n=30)
- NICE 1 [53]: Eine Einzeldosis von 1,0 mg/kg iv sofort zum Zeitpunkt der PCI (n=828)
- Choussat et al. (2002) [17]: Eine Einzeldosis von 0,5 mg/kg iv sofort zum Zeitpunkt der PCI (n=242)
- Martin et al. (2001) [70]: 1 mg/kg sc zweimal täglich, letzte Dosis 8-12 Std. vor PCI mit weiteren iv-Dosierungen von 0,3 mg/kg zum Zeitpunkt der PCI (n=40).
- Collet et al. (2001) [16]: 1 mg/kg sc zweimal täglich, letzte Dosis 4-8 Std. vor PCI (n=132).

Bei der kleinen Studie von Rabah et al. [79] wurden keine ischämischen Komplikationen in der Enoxaparin-Gruppe innerhalb von 30 Tagen festgestellt, während 3 Ereignisse in der UFH-Gruppe auftraten. Die Inzidenz für Tod, MI und Revaskularisation nach 30 Tagen lag zwischen 2,5% und 7,7% in den vier oben erwähnten nicht-vergleichenden Enoxaparin-Studien, wobei schwere Blutungen bei 0% bis 1,1% der behandelten Pat. auftraten. Mit dem NMH Reviparin (7000 IE iv, gefolgt von 10500 IE innnerhalb von 24 Std. und 3500 IU sc für 28 Tage) wurde kein Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und schwerwiegenden Blutungen bei 306 Pat. mit PCI im Vergleich zu 306 mit UFH behandelten Pat. festgestellt (Tod, MI oder Revaskularisation in 30 Wochen: 33% vs. 32%) [51].

Zusammenfassend erscheint NMH ebenso effektiv und sicher wie UFH zur Antikoagulation bei der PCI zu sein. Es sollte berücksichtigt werden, dass einige Studien zusätzliche UFH-Injektionen während der PCI zuließen. Keine eindeutige Empfehlung kann von den Studienergebnissen hergeleitet werden, da verschiedene

Dosierungsschemata und unterschiedliche Applikationswege von NMH untersucht wurden (sc- ebenso wie iv-Injektionen). In der Herstellerangabe für Enoxaparin wird darauf hingewiesen, dass sc-Enoxaparin-Gaben vor PCI beendet und auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z.B. UFH) umgestellt werden sollte.

Langzeittherapie bei NSTE-ACS

Nach Absetzen der initialen Therapie mit UFH wurde eine Reaktivierung der Gerinnungsaktivität und eine erhöhte Ereignisrate beobachtet [80]. In der FRISC-Studie reduzierte 7500 IE Dalteparin/Tag für 35-45 Tage bei Pat. mit Serum Troponin T-Spiegeln 0.1 µg/l die Inzidenz von Tod und MI bis Tag 40 von 14,2% auf 7,4% (p<0,01) [66]. Kein zusätzlicher Nutzen wurde in der TIMI 11B-Studie für die verlängerte Gabe von Enoxaparin im Vergleich zu Placebo am Tag 43 gesehen, wohingegen signifikant mehr schwere Blutungen mit Enoxaparin in der ambulanten Phase berichtet wurden (2,9% vs. 1,5% unter Placebo, p=0,021) [4]. Die FRIC-Studie zeigte keinen Nutzen der prolongierten Behandlung mit 7500 IE Dalteparin/Tag am Tag 45. Die Inzidenzen für schwere Blutungen war vergleichbar (0,4% Placebo vs. 0,5% Dalteparin) [58]. In der FRAXIS-Studie wurde kein Vorteil für eine 14-tägige Behandlung mit Nadroparin im Vergleich zur 6-tägigen Behandlung gesehen; jedoch traten schwere Blutungen bei 3,5% der Pat. mit 14-tägiger Nadroparin 87 IE/kg zweimal täglich im Vergleich zu 1,6% bei 6-tägiger UFH-Therapie auf (p = 0,0035) [95].

In der FRISC II-Studie wurden die Pat. zu 90-tägiger Therapie mit 5000 IE oder 7500 IE Dalteparin alle 12 Std. oder Placebo randomisiert. Es ergab sich eine signifikante Reduktion von 47% für Tod und MI am Tag 30 nach Ende der Initialphase durch die prolongierte Dalteparin-Behandlung (3,1% vs. 5,9% Placebo, p = 0,002). Dieser Vorteil ging am Tag 90 verloren (6,7% Dalteparin vs. 8,0% Placebo, p=0,17) und die Rate schwerer Blutungen war dann erhöht von 1,5% unter Placebo auf 3,3% unter Dalteparin (p=0,01) [30]. Subanalysen zeigten, dass mit Dalteparin behandelte Pat., die innerhalb von 45 Tagen eine revaskulariserende Maßnahme erhalten hatten, einen signifikanten Nutzen mit einer Risikoreduktion von 35% für Tod und MI nach einem Jahr aufwiesen (p=0,02) [61]. Es wurde kein zusätzlicher Effekt der Behandlung mit NMH nach erfolgreicher Revaskularisationsmaßnahme festgestellt [30]. Jedoch wurde in der FRISC II-Studie nach koronaren Bypass Operationen (CABG-Operation) eine TEK-Prophylaxe mit zweimal tägli-chen sc-Injektionen von 5000 IE Dalteparin bis zur Mobilisation durchgeführt.

Die Zulassungen durch einige europäische Behörden für die prolongierte Behandlung mit 2x5000 – 2x7000 IE Dalteparin bei NSTE-ACS unterstützen die Empfehlung zur Anwendung von Dalteparin als "bridging-therapy" für bis zu 45 Tage bei Pat., die auf eine Revaskularisationsmaßnahme warten.

Akuter ST-Elevations Myokardinfarkt (aSTEMI)

NMH zur Behandlung des aSTEMI wurde in Kombination mit verschiedenen Thrombolytika ebenso untersucht wie bei Pat., die für eine Thrombolyse nicht geeignet waren.

Zugabe von NMH zu Streptokinase bei aSTEMI

Intravenöses UFH schien bei mit Streptokinase behandelten Pat. nicht von Nutzen zu sein [96]. In der Placebo-kontrollierten, doppelblinden FRAMI-Studie (n=776) reduzierte 150 IE/kg Dalteparin alle 12 Std. (erste Dosis 8 Std. nach Lyse mit Streptokinase) die Inzidenz der Entstehung eines linksventrikulären Thrombus auf 14,2% im Vergleich zu 21,9% unter Placebo (p=0,02), jedoch wurde die Rate schwerer Blutungen erhöht (2,9% vs. 0,3%, p=0,006), was durch die hohe Tagesdosis von 300 IE/kg erklärt werden kann. Die Placebo-kontrollierte AMI-SK Studie (n=496) konnte eine signifikante Reduktion für Tod, Reinfarkt oder erneute Angina nach 30 Tagen (13% vs. 21%) zu Gunsten von Enoxaparin aufzeigen, jedoch war die Rate schwerer Blutungen mit dem NMH erhöht (4,8% vs. 2,8% Placebo) [89]. Bei einer Placebo-kontrollierten Studie (BIOMAX II) mit 101 Pat. wurde 100 IE Dalteparin/kg kurz vor der Lyse mit Streptokinase gegeben gefolgt von einer zweiten Injektion von 120 IE Dalteparin/kg nach 12 Std.. Es ergaben sich signifikant weniger ischämische Episoden 6-24 Std. nach Therapiebeginn (16% Dalteparin vs. 38% Placebo, p=0,04), wohingegen keine Signifikanz bei der Rate für einen TIMI Grad 3 Fluss erreicht wurde (68% vs. 51%, p=0,10) [33].

Kombination von NMH mit Alteplase, rt-PA oder Tenecteplase

In der HART-2 Studie wurde bei 400 Pat. mit aSTEMI die Zugabe von UFH oder Enoxaparin (30 mg iv gefolgt von 1 mg/kg alle 12 Std. für mindestens 72 Std.) zu Alteplase und ASS verglichen [82]. Die Inzidenz eines TIMI Grad 2 oder 3 Flusses nach 90 Minuten war höher unter Enoxaparin (80% vs. 75%). Nachfolgende Reokklusionen (TIMI Grad 0 oder 1) nach 5 bis 7 Tagen zeigten eine Inzidenz von 5,9% unter Enoxaparin und 9,8% unter UFH, ohne dass ein signifikanter Unterschied erreicht wurde. In der ASSENT-3 Studie war die volle Dosis von Tenecteplase in Kombination mit Enoxaparin (gleiche Dosis wie in der HART-2 Studie, bis maximal 7 Tage) ebenso effektiv wie die halbe Dosis Tenecteplase plus aPTT-adjustiertes UFH und Abciximab: Der kombinierte Endpunkte (Tod nach 30 Tagen, Reinfarkt im Krankenhaus oder refraktäre Ischämie im Krankenhaus) trat in diesen beiden Gruppen bei 11,4% vs. 11,1% der Pat. auf und war damit signifikant seltener als in der dritten Gruppe (15,4%), die mit Tenecteplase und aPTT-adjustiertem

UFH behandelt worden war. Ein nicht-signifikanter Anstieg bei den schweren Blutungen wurde mit Enoxaparin im Vergleich zu UFH festgestellt (4,0% vs. 2,8%) [94]. Die ENTIRE-TIMI 23 Studie mit 456 Pat., welche mit Tenecteplase oder halber Dosis von Tenecteplase und Abciximab behandelt worden waren, ergab eine vergleichbare Rate für das Erreichen eines TIMI 3 Fluss mit UFH (51%) vs. Enoxaparin (50%, gleiche Dosis wie in HART-2 Studie bis zu 8 Tagen) sowie ein leicht erhöhtes Risiko für schwer Blutungen unter Enoxaparin (5,2% vs. 3,8%) [5]. Die Inzidenz für Tod oder erneuten Infarkt bis Tag 30 war geringer in der Enoxaparin-Gruppe (4,4% vs. 15,9% UFH-Gruppe). Ein Prähospital-Setting wurde in der ASSENT-3 PLUS Studie untersucht [102]. Bei 1639 mit Tenecteplase und Enoxaparin (gleiche Dosis wie in HART-2 Studie bis maximal 7 Tage) behandelten Pat. zeigte sich im Vergleich zu UFH eine nicht-signifikante Reduktion für die 30-Tage-Mortalität, den Reinfarkt oder eine refraktäre Ischämie im Krankenhaus (14,2% vs. 17,4%, p = 0,08), jedoch waren Schlaganfall (2,9% vs. 1,3%) und intrakranielle Blutungen (2,2% vs. 1,0%) signifikant häufiger unter Enoxaparin, vorwiegend bei älteren Pat. (>75 Jahre).

In der ASSENT PLUS-Studie wurden 439 mit rt-PA behandelte Pat. randomisiert zu dem NMH Dalteparin (30 IE iv als Bolus gefolgt von 90 IE/kg und hiernach 120 IE/kg, Maximum 2x12000 IE alle 12 Std. für 4-7 Tage) oder aPTT-adjustiertes UFH für 48 Std. [101]. Nach 4-7 Tagen ergab sich eine signifikante Differenz zu Gunsten von Dalteparin bei der Häufigkeit von TIMI 2-3 Flüssen (72% vs. 58% UFH, p=0,004) und bei der Reinfarkt-Rate nach 7 Tagen (1,4% vs. 5,4% UFH, p=0,02). Es zeigte sich ein Trend hin zu einem niedrigeren Risiko für schwere Blutungen bei Dalteparin (3,6% vs. 5,2% UFH).

Zur Reperfusion nicht geeignete Patienten mit aSTEMI

In der TETAMI-Studie wurden 1224 Pat., die nicht für eine Reperfusion geeignet waren, randomisiert zu vier Gruppen: NMH Enoxaparin (gleiche Dosis wie in HART-2, bis zu maximal 8 Tagen) mit oder ohne Zugabe von Tirofiban und aPTT-adjustiertes UFH mit oder ohne Zugabe von Tirofiban. Kein Unterschied wurde festgestellt hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod, Reinfarkt oder erneute Angina (15,7% Enoxaparin vs. 17,3% UFH) und schweren Blutungen (1,5% vs. 1,3%). Die Zugabe von Tirofiban ergab keinen Effekt (16,6% vs. 16,4% Placebo) [15].

Dalteparin wurde ebenfalls bei Pat. untersucht, die nicht für eine Lyse geeignet waren, jedoch war das Ziel der FAMI-Studie, den Effekt einer 30-tägigen Behandlung mit 7500 IE Dalteparin im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Während der ersten 3 Tage wurde 2 x 120 IE Dalteparin/kg bei allen 1128 Pat. gegeben, wobei eine niedrige Mortalitätsrate von 1,4% ohne eine schwere Blutung gesehen wurde.

Die prolongierte Behandlung ergab keinen Unterschied hinsichtlich Mortalität (1,9% in jeder Gruppe), jedoch eine nicht-signifikante Reduktion bei den linksventrikulären Thromben (1,5% Dalteparin vs. 2,7% Placebo). Eine schwere Blutung (0,2%) wurde in der verlängerten Phase mit Dalteparin beobachtet [50].

Zusammenfassend wurde die Therapie von Pat. mit aSTEMI mit den NMH Dalteparin und Enoxaparin untersucht. Die Kombination mit Thrombolytika oder GP IIb/IIIa-Inhibitoren erscheint gleich sicher zu sein wie bei UFH mit gewissen Vorteilen hinsichtlich Effektivitätsparametern. Daher kann der Ersatz von UFH durch NMH diskutiert werden unter Berücksichtigung fehlender offizieller Empfehlungen und bisher nicht vorhandenen Zulassungen sowie erhöhtem Risiko für intracerebrale Blutungen bei älteren Pat., die mit der Kombination von Tenecteplase und Enoxaparin festgestellt wurden. Bei Pat., die nicht für eine Reperfusion geeignet sind erscheint NMH zumindest gleich effektiv und sicher zu sein als UFH. Daher sollte der Ersatz von UFH durch die NMH Dalteparin oder Enoxaparin in Erwägung gezogen werden, nachdem die Behandlungsschemata gut definiert wurden.

Peri-interventionelle Antikoagulation bei mit Cumarinen vorbehandelten Patienten

31 Publikationen wurden in einem systematischen Review zum perioperativen Management von Patienten unter Langzeittherapie mit OAK zusammengetragen, aber randomisierte kontrollierte Studie lagen nicht vor [21]. In einigen Fällen, z.B. Eingriffe an den Zähnen oder Katarakt-Operationen, kann die OAK ohne Änderungen fortgeführt werden, da niedrige Raten für schwere Blutung von 0,2% oder weniger kalkuliert wurden. Andere invasive Eingriffe oder Operationen erfordern einen vorübergehenden Ersatz der Cumarine durch UFH oder NMH. Niedrige TEK-Raten zwischen 0 und 0,6% wurden bei gut definierten Behandlungsprotokollen im Vergleich zu nicht spezifizierten oder unklaren Strategien (8.0%) gefunden, so dass eine große Studie notwendig wäre, um NMH mit UFH zu vergleichen. Überbrückungs-Behandlungsprotokolle zur Verwendung von NMH wurden basierend auf verfügbaren klinischen Erfahrungen entwickelt, z.B. für Dalteparin (2 x 5000 IE/Tag) [86] und Enoxaparin (2 x 1 mg/kg/Tag) [77]. Eine große Fallserie schloss 244 Pat. ein, die mit sc-Injektionen von 2 x 100 IE Dalteparin/kg bei Intervallen von 12 Std. vor Operation und 8-12 Std. nach Sicherstellung der chirurgischen Hämostase postoperativ behandelt wurden [99]. Keine TEK und eine schwere Blutung an der Injektionsstelle wurden bei den Patienten beobachtet, die eine OAK hauptsächlich wegen mechanischen künstlichen Herzklappen (n=118), anderen künstlichen Herzklappen (n=29), AF (n=35), Schlaganfall (n=40) oder VTE (n=22) erhielten.

Spandorfer et al. (1999) [90] publizierte Daten zu 20 Pat., die mit Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 Std. behandelt wurden. Es ergab sich eine schwere Blutung und keine

VTE. Sc-Injektionen wurden 12-18 Std. vor Operation beendet und wieder begonnen, sobald eine chirurgische Hämostase erreicht war. Bei einer anderen kleinen prospektiven Studie mit 24 Pat. wurde Dalteparin gegeben [97]. Wegen der einmal täglichen Injektion von 200 IE/kg betrug das präoperative Intervall für die letzte Injektion einen Tag. Dalteparin wurde wieder am Tag nach der Operation mit zweimal täglichen Injektionen (2 x 100 IE/kg) fortgeführt gefolgt von 1 x 200 IE Dalteparin/kg nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Eine TEK und keine schwere Blutung wurden beobachtet. In einer Kohorten-Beobachtung zu 82 Pat. mit mechanischen Herzklappen, trat bei der periinterventionellen Umstellung von OAK auf Enoxaparin (Standarddosis 2 x 1mg/kg) keine TEK und eine schwere Blutung auf [26].

Zusammenfassend erscheint periinterventionell gegebenes NMH (z.B. Dalteparin 100 IE/kg alle 12 Std. ebenso wie Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 Std.) mit einer reduzierten Dosis am Operationstag sicher und wirksam bei Patienten mit kardialer Thrombemboliegefährdung zu sein, bei denen vorübergehend OAK pausiert werden müssen. Da ein allgemeiner Konsensus eines periinterventionellen Antikoagulations-Regime, z.B. mit NMH fehlt, muss für jeden Patienten die Nutzen-/Risikorelation im Hinblick auf Thrombembolie- und Blutungsgefährdung individuell festgelegt werden. (Anmerkung bei Drucklegung: ein aktueller Review über periinterventionelle Thrombembolie-Prophylaxe ist soeben erschienen: Jafri SM (2004) Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. Am Heart J 147: 3-15).

Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Gabe von NMH bei kardialen Erkrankungen publiziert. NMH erscheint vorteilhaft gegenüber UFH, da Pat. im Falle einer sc-Prophylaxe weniger Injektionen benötigen und keine Notwendigkeit für einen venösen Zugang sowie ein aPTT-Monitoring besteht. Die einfache Anwendung erlaubt die ambulante Behandlung. Umfangreichere Erkenntnisse zur Anwendung bei Pat. mit kardialen Erkrankungen wurden überwiegend mit den NMH Dalteparin und Enoxaparin erhoben. Diese beiden NMH zeigen im Vergleich zu UFH Vorteile hinsichtlich der Thrombemboliepropphylaxe bei Pat. mit Herzinsuffizienz, bei AF, bei CV und bei der Therapie der NSTE-ACS. Dalteparin und Enoxaparin sind daher die NMH der Wahl in der Kardiologie. Solange direkte, aussagekräftige Vergleiche zwischen diesen beiden NMH fehlen, kann keine Stellungnahme zur Überlegenheit von einem NMH gegenüber dem anderen abgegeben werden [104]. NMH sind einfacher anzuwenden; daher unterschätzen die unter gut definierten Studienbedingungen durchgeführten Vergleiche mit UFH möglicherweise den Nutzen der Umstellung der Antikoagulation auf NMH für die klinische Praxis.

Wenngleich keine Zulassung für NMH in Fällen von Kontraindikationen gegen Cumarinderivate vorliegen, bieten NMH wichtige Optionen für das Management von Pat. unter Langzeitantikoagulation. Es ist zu erwarten, dass die Erfahrungen zur Anwendung von NMH bei anderen kardialen Indikationen zunimmt. Solange ausreichende Daten mit gut definierten Dosierungsschemata für NMH fehlen, sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen im Falle einer Kombination mit GP IIb/IIIa-Inhibitoren, bei PCI (mit oder ohne zusätzliche Gabe von UFH), bei Pat. mit künstlichen Herzklappen, während der Schwangerschaft und bei Pat. mit Niereninsuffizienz getroffen werden.

Literatur

1. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. (2001) Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Chest 119: 194S-206S
2. Altes A, Martiao R, Gari M et al. (1995) Heparin-Induced Thrombocytopenia and Heart Operation: Management with Tedelparin. Ann Thorac Surg 59: 508-9
3. Anticoagulation in Prosthetic Valves and Pregnancy Consensus Report Panel and Scientific Roundtable. Anticoagulation and enoxaparin use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy. Clinical Cardiology Consensus Reports, October 1, 2002; 3:1-17
4. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. (1999) 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 100:1593-1601
5. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF et al. (2002) Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. Circulation 105:1642-9
6. Bechtold H, Gunzenhauser D, Sawitzki H et al. (2003) Anticoagulation with the low-molecular-weight heparin dalteparin (Fragmin®) in atrial fibrillation and TEE-guided cardioversion. Z Kardiol 92: 532-539
7. Berger M, Schweitzer P (1998) Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. Am J Cardiol 82:1545-1547
8. Berndt N, Khan I, Gallo R (2000) A complication in anticoagulation using low-molecular weight heparin in a patient with mechanical valve prothesis. A case report. J Heart Valve Dis 9: 844-846
9. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. (1998) ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol. 32:1486–588
10.- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS (2000) Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. Arch Intern Med 160:191-6
11. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G et al. (1996) Systemic thromboembolism in chronic heart failure: a prospective study in 406 patients. Eur Heart J 17: 1381-9
12. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events Study Group (1997) A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. N Engl J Med 337:447-452

13. Cohen M, Théroux P, Weber S et al. (1999) Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. Int J Cardiol 71: 273-281
14. Cohen M, Théroux P, Borzak S et al. (2002) Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus 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 144: 470-477
15. Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. on behalf of the TETAMI Investigators (2003) The safety and efficacy of subcutaneous Enoxaparin versus Intravenous unfractionated heparin and Tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI). JACC 42 (8): 1348-1356
16. Collet JP, Montalescot G, Lison L et al. (2001) Percutanous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pre-treatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation 103: 658-663
17. Choussat R, Montalescot G, Collet JP et al. (2002) A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 40:1943-1950
18. Dahlman TC (1993) Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Am J Obstet Gynecol 168:1265-70
19. De Lorenzo F, Newberry D, Scully M et al. (2002) Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. Am Heart J 143 (4): 689
20. De Luca I, Sorina M, Del Salvatore B et al. (2001) A new therapeutic strategy for electrical cardioversion of atrial fibrillation. Ital Heart J 2:831-84
21. Dunn AS, Turpie AG (2003) Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 163 (8): 901-8
22. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E (2001) Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. Pharmacotherapy Feb;21(2):218-34
23. Echemann M, Alla F, Briancon S et al. (2002) Antithrombotic therapy is associated with better survival in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction (EPICAL-study) The European Journal of Heart Failure 4: 647-654
24. El Gendi H, Ismail T, Charalampos K et al. (2002) Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. Minerva Cardioangiol 50: 43-52
25. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy (2003) Eur Heart J 24:761
26. Ferreira I, Dos L, Tornos P et al. (2003) Experiences with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. Heart 89: 527-530
27. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER et al. (2003) 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 146: 628-34
28. Fox K, Antman E, Cohen M et al. (2002) Comparison of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction having subsequent percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 90: 477-482
29. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group (1996) Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. Lancet 347:561-568
30. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. (FRISC II) Investigators (1999) Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 354:701-707

31. Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. (FRISC II) Investigators (1999) Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study: Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Lancet 354:708-715
32. Frost L, Engholm G, Johnsen S et al. (2000) Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. Am J Med 108: 36-40
33. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G et al. (1999) Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction – a pilot study: biomechanical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). J Am Coll Cardiol 33(3): 627-33
34. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. (2001) ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). Developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. J Am Coll Cardiol 38:1231-66
35. Geisen U et al. (1998) Prävention thromboembolischer Ereignisse in Risikoschwangerschaften. In F. Keller „Aktuelle Aspekte in der Hämostaseologie"- 5. Würzburger Hämostaseologie Symposium September 1998: 83-94
36. Ginsberg JS, Hirsh J (1992) Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 102:385S
37. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J (2001) Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 119(1 Supp l):122S-131S
38. Gohlke-Bärwolf C, Acar J, Oakley C et al. (1995) Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe bei Herzklappenerkrankungen der Working Group on Valvular Heart Disease, European Society of Cardiology. Z Kardiol 84: 1018-32
39. Gohlke-Bärwolf C (2001) Anticoagulation in pregnancy and post partum in heat valve diseases, thrombosis or atrial fibrillation: fetal risk versus maternal thromboembolism. Z Kardiol 90 Suppl 4:49-56
40. Gohlke-Bärwolf C (2001) Current recommendations for prevention of thromboembolism in patients with heart valve prostheses. Z Kardiol 90 Suppl 6:112-7
41. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW et al. (2003) Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 107: 238-44
42. Harenberg J, Huhle G, Piazolo L et al. (1997) Long–term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral anticoagulants using low-molecular-weight heparin. Sem Thromb Haemost 23: 167 – 172
43. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. (2003) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 107: 1692-1711
44. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al., (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest Jan;119(1 Suppl):64S-94S
45. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W et al. (1994) Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical Prothesis. J Thorac Cardiovasc Surg 107: 1136-1145
46. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. (2003) Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 349: 1019-26
47. Idir M, Madonna F, Roudaut R (1999) Collapse and massive pulmonary edema secondary to thrombosis of a mitral mechanical valve prosthesis during low-molecular weight heparin therapy. J Heart Valve Dis 8: 303-304

48. James S, Armstrong P, Califf R et al. (2002) Safety and Efficacy of Abciximab combined with Dalteparin in Treatment of Acute Coronary Syndromes. Eur Heart J 23: 1538-1545.
49. Khan IA (2003) Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. Am Heart J May;145(5):787-94
50. Kakkar VV, Iyengar SS, De Lorenzo F et al. (2000) Low Molecular Weight Heparin for Treatment of Acute Myocardial Infarction (FAMI): Fragmin (Dalteparin Sodium) in Acute Myocardial Infarction. Indian Heart J 52: 533-539
51. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R et al. (1996) Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial): Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation. J Am Coll Cardiol 28: 1437-1443
52. Kereiakes DJ, Fry E, Matthai W et al. (2000) Combination enoxaparin and abciximab therapy during percutaneous coronary intervention: "NICE guys finish first." J Invas Cardiol 12 (suppl A): 1A-5A
53. Kereiakes DJ, Grines C, Fry E et al. (2001) Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 13: 272-278
54. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E et al. (2001) Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. Am Heart J 141: 348-352
55. Kim MH, Morady F, Conlon B et al. (2002) A Prospective, Randomized, Controlled Trial of an Emergency Department-Based Atrial Fibrillation Treatment Strategy with Low-Molecular-Weight Heparin. Ann Emerg Med 40: 187-192
56. Kleber FX, Witt C, Vogel G et al. (2003) Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J 145 (4): 614-21
57. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. (2001) Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 344: 1411-1420
58. Klein W, Buchwald A, Hillis SE et al. for the FRIC Investigators (1997) 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 96:61-68
59. Klein W (1998) Unfractionated Heparin Dosing in the FRIC Study. Circulation 97 (14): 1424
60. Kontny F, Dale J, Abildgaard U et al. on behalf of the FRAMI Study Group (1997) Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism afte acute myocardial infarction: The Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) study. J Am Coll Cardiol 30: 962
61. Kontny F (2001) Improving Outcomes in Acute Coronary Syndromes –The FRISC II Trial- Clin Cardiol 24 (Suppl. 1): I3-I7
62. Koomen EM, ten-Berg JM, Hamraoui K et al. (2000) Usefulness of low-molecular-weight heparin for early transesophageal echocardiography-guided cardioversion in outpatients with atrial fibrillation or atrial flutter. Eur Heart J 21: 557 (abstract)
63. Lee LH, Liar PC, Ng AS (1996) Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis during pregnancy in 2 patients with mechanical mitral valve replacement. Thromb Haemost 76: 628-630
64. Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J et al. (2000) Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. Ann Thorac Surg 69:264-5
65. Leyh RT, Fischer S, Ruhparwar A et al. (2003) Anticoagulation therapy in pregnant women with mechanical heart valves. Arch Gynecol Obstet 268 (1): 1-4

66. Lindahl B, Venge P, Wallentin L for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group (1997) Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. J Am Coll Cardiol 29:43-48
67. Lip GY, Gibbs CR (1999) Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow''''s triad revisited. J Am Coll Cardiol 33: 1424-6
68. Maharaj S, Bayliff CD, Kovacs MJ (1999) Successful anticoagulation with dalteparin in a patient with mechanical heart valves. Ann Pharmacother 33: 1188-1191
69. Mahesh, B, Evans, S, Bryan, AJ (2002) Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and a review of options for anticoagulation. J Heart Valve Dis 11:745-50
70. Martin JL, Fry ET, Serano A (2001) Pharmacokinetic study of enoxaparin in patients undergoing coronary intervention after treatment with subcutaneous enoxaparin in acute coronary syndromes: the PEPCI Study. Eur Heart J 22 (suppl.): 14 [abstract]
71. Massel D, Cruickshank MK (2002) Enoxaparin in acute coronary syndromes: Evidence for superiority over placebo or untreated control. Am Heart J 143: 748-752
72. Messmore HL Jr, Kundur R, Wehrmacher W et al. (1999) Anticoagulant therapy of pregnant patients with prosthetic heart valves: rationale for a clinical trial of low molecular weight heparin. Clin Appl Thromb Hemost 5(2):73-7
73. Michalis LK, Katsouras CS, Papamichael N et al. (2003) Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. Am Heart J 146:304-10
74. Montalescot G, Polle V, Collet JP et al. (2000) Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. Circulation 101(10):1083-6
75. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ et al. (2002) Promis of combined low-molecular-weight heparin and platelate glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelate IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). Am Heart J 144: 995-1002
76. Oler A, Wholey MA, Oler J et al. (1996) Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA 276: 811-5
77. Omran H, Hammerstingl C, Lüderitz B (2001) Niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin bei der Umstellung dauerhaft oral antikoagulierter Patienten vor interventionellen Eingriffen? MedWelt 52: 259-263
78. Pettilä V et al. (2002) Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMWH heparin. Thromb Haemost 87: 182-186
79. Rabah MM, Premmereur J, Graham M et al. (1999) Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. Am J Cardiol 84: 1391-1395
80. RISC group (1990) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. Lancet 336: 827-830
81. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B (2000) Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Eur Heart J 21: 837-847
82. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C et al. (2001) Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (Hart II). Circulation 104:648-52
83. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J et al. (1996) Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prosthesis. J Am Coll Cardiol 27:1698-703

84. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y et al. (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients N Engl J Med 341:793-800
85. Salem DN, Daudelin HD, Levine HJ et al. (2001) Antithrombotic therapy in valvular heart disease. Chest Jan;119(1 Suppl):207S-219S
86. Schinzel H (2000) Periinterventionelle Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (Dalteparin) bei Patienten mit oraler Langzeitantikoagulation. Vascular Care 1: 22-27
87. Schlicht JR, Davis RC, Naqi K et al. (1996) Physician practices regarding anticoagulation and cardioversion of atrial fibrillation. Arch Intern Med Feb 12;156(3): 290-4
88. Silverman DI, Manning WJ (1998) Role of Echocardiography in Patients Undergoing Elective Cardioversion of Atrial Fibrillation. Circulation 98 479-486
89. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A et al. (2002) Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. Eur Heart J 23:1282-90
90. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH et al. (1999) Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. Am J Cardiol 84: 478-480
91. Stellbrink C, Hanrath P, Nixdorff U et al. (2002) Low molecular weight heparin for prevention of thromboembolic complications in cardioversion – rationale and design of the ACE study (Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin). Z Kardiol 91:249-254
92. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI et al. (2001) Antithrombotic Therapy in Patients With Mechanical and Biological Prosthetic Heart Valves. Chest 119: 220S-227S
93. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA et al. (1988) Fate of left ventricular trombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. Circulation 78: 1388-93
94. The ASSENT-3 study group (2001) Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 358:605-13
95. The FRAXIS investigators (1999) Comparison of two treatement 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:FRAXIS (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 20:1553-1562
96. The GUSTO Angiographic Investigators (1993)The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. N Engl J Med 329:1615-22
97. Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank M et al. (2001) Dalteparin as periprocidure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. Ann Pharmacother 35: 669-674
98. Tiede DJ, Nishimura RA, Gastineau DA et al. (1998) Modern management of prosthetic valve anticoagulation. Mayo Clin Proc 73(7):665-80
99. Turpie AGG, Johnson J (2000) Temporary discontinuation of oral anticoagulants; role of low molecular weight heparin (Dalteparin). 7th International Symposium on Thromboembolism. Palma de Mallorca, June 9-10, 2000: B9 (abstract)
100. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA (1996) Prosthetic heart valves. N Engl J Med 335(6):407-16.
101. Wallentin L, Siegbahn A, Bergstrand L et al. (2001) Pharmacokinetics of lmw heparin (Dalteparin) as an adjuvant to rt-PA in ST-segment elevation MI – an ASSENT PLUS substudy. Eur Heart J 22 Suppl: A144
102. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW et al. (2003) 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 108:135-42

103. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U et al. (2001) Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. Am J Med Jun 15;110(9):694-702
104. White RH (2003) Low-molecular-weight heparins: are they all the same? Br J Haematol 121: 12-20
105. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation Oct 1;92(7):1954-68
106. Wodlinger AM, Pieper JA (2003) Low-Molecular-Weight Heparin in Transesophageal Echocardiography-Guided Cardioversion of Atrial Fibrillation. Pharmacotherapy 23 (1): 57-63
107. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991) Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke Aug;22(8):983-8
108. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM (2003) Use of Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Coronary Intervention. JAMA 289: 331-342
109. Yigit Z, Kükükoglu MS, Ökcün et al. (2003) The safety of low-molecular weight heparins for the prevention of thromboembolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Jpn Heart J 44: 369-377
110. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA et al. (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol 31:1622-1626

Korrespondenzanschrift:
PD Dr. med. H. Bechtold
Abteilung für Innere Medizin
Kreiskrankenhaus Crailsheim
Gartenstr. 21
D-74564 Crailsheim, Deutschland
Tel.: +49 7951 490 201
Fax: +49 7951 490 299
e-mail: heinrich.bechtold@t-online.de

Dr. med. Detlev Janssen
Med-i-Scene Concept GmbH
Schlesierstr. 9
D-91085 Weisendorf, Deutschland

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
T 08104-668454, F 08104-668453
www.praxisklinik-sauerlach.de
RGHolzheimer@t-online.de