

Place du fondaparinux dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus

François Schiele, Jean-Pierre Bassand

Service de cardiologie, Hôpital Jean Minjoz, 25030 Besançon cedex
<francois.schiele@univ-fcomte.fr>

Pour le traitement des syndromes coronariens aigus, deux nouvelles molécules anticoagulantes sont maintenant disponibles, en plus de l'héparine non fractionnée et de l'énoxaparine : la bivalirudine et le fondaparinux. Le fondaparinux (penta-saccharide), qui possède une structure particulière qui lui confère une activité anti Xa pure, s'était déjà révélé très efficace dans la prévention des thromboses veineuses profondes.

Après la publication des résultats des études OASIS 5 et OASIS 6, le fondaparinux pourrait devenir un, sinon « le » traitement anticoagulant de référence dans les syndromes coronariens aigus. En effet, dans ces deux études, et pour la première fois, on a démontré qu'il est possible de réduire le risque ischémique tout en diminuant le risque hémorragique, alors que jusqu'à présent, tout progrès en matière de prévention du risque ischémique s'était traduit par une augmentation du risque hémorragique.

Bien que l'utilisation du fondaparinux soit limitée en cas d'angioplastie ou chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère, la sécurité d'emploi du fondaparinux et sa simplicité d'utilisation (dose unique et quotidienne de 2,5 mg), sans nécessité de contrôle de la coagulation ou de la numération plaquettaire sont des avantages majeurs qui pourraient bien compter et expliquer l'entrée du fondaparinux dans les prochaines recommandations pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

Mots clés : fondaparinux, OASIS 5, OASIS 6, syndrome coronaire aigu

Les syndromes coronariens aigus (SCA), avec ou sans sus-décalage du segment ST, présentent un mécanisme physiopathologique commun, la rupture ou l'érosion de la plaque athéromateuse qui entraîne une activation des fonctions plaquettaires et de la cascade de la coagulation. Les travaux de recherche clinique sur l'utilisation des antithrombotiques dans cette situation ont été très nombreux et ont abouti à des modifications importantes de la prise en charge des patients, qui comporte désormais le recours à un traitement antiplaquettaire associant aspirine, clopidogrel et blo-

Tirés à part :
F. Schiele

queurs des récepteurs glucoprotéiniques IIb/IIIa (anti GP IIb/IIIa), anticoagulants et revascularisation ou reperfusion mécanique ou chirurgicale.

Actuellement, quatre anticoagulants sont disponibles pour le traitement des SCA. L'héparine non fractionnée (HNF) et l'énoxaparine se partagent les recommandations actuelles mais la bivalirudine et le fondaparinux (pentasaccharide) pourraient également trouver leur place dans les prochaines recommandations.

Le fondaparinux s'est montré considérablement efficace dans la prévention des thromboses veineuses profondes, en particulier en chirurgie orthopédique, dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse constituée, et cette molécule pourrait devenir le traitement anticoagulant de référence dans les SCA après la publication des résultats des études OASIS 5 et OASIS 6 [1, 2].

Structure et action biologique du fondaparinux

L'HNF, le traitement anticoagulant le plus ancien dans les SCA, a, en plus de l'avantage de son faible coût, celui de ne pas être contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, d'avoir une demi-vie courte et d'être neutralisable par le sulfate de protamine. L'action biologique de l'HNF est double, à la fois anti-Xa et anti-IIa, mais son effet n'est ni stable ni prévisible et impose des contrôles et un ajustement des doses répétés. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) comme l'énoxaparine n'ont pas cet inconvénient et ont démontré la même efficacité et sécurité d'emploi que l'HNF dans les SCA sans sus-décalage du segment ST [3] mais avec une plus grande facilité d'utilisation due à leur biodisponibilité et à l'inutilité des contrôles biologiques en dehors du taux de plaquettes. Les HBPM dans une récente méta-analyse [4] ont démontré une plus grande efficacité que l'HNF sur la prévention du critère combiné décès plus infarctus mais au prix d'une plus grande fréquence de complications hémorragiques dans l'infarctus du myocarde soumis à traitement thrombolytique. Ces données ont été confirmées récemment par un essai de grande taille, où

l'énoxaparine par rapport à l'HNF a fait apparaître une réduction du taux de décès/infarctus mais au prix d'une augmentation significative des complications hémorragiques graves [5]. Dans l'angioplastie réglée, l'énoxaparine s'est montrée aussi efficace que l'HNF mais avec un risque de complications hémorragiques moins élevé [6].

Le fondaparinux est une molécule de synthèse issue de la recherche française. Il s'agit d'un anti-Xa pur, indirect, seul représentant de cette classe pharmacologique (*tableau I*). Il s'agit d'un pentasaccharide synthétique reproduisant la séquence de liaison à l'anti-thrombine de l'HNF. Il exerce une inhibition sélective du facteur Xa par l'intermédiaire de sa liaison avec l'anti-thrombine, une inhibition dose-dépendante de la génération de thrombine, sans inhibition de la molécule de thrombine par elle-même. Il a une biodisponibilité de 100 % après injection par la voie sous-cutanée et une demi-vie de l'ordre de 17 heures. Il peut donc être administré en une seule injection quotidienne. Son élimination se fait principalement par voie rénale. De ce fait, il est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Il est insensible à l'inactivation par les protéines plaquettaires neutralisantes de l'héparine. Il ne cause pas la formation de complexes héparine-PF4, de sorte que le risque de thrombocytopenie à l'héparine n'existe pas avec le fondaparinux. De la sorte, le contrôle du taux de plaquettes avec ce produit est inutile.

Le mécanisme d'action de la drogue est très original. Le fondaparinux se fixe à l'antithrombine dont il modifie la structure, ce qui lui permet de neutraliser le facteur Xa. Après inhibition d'une molécule du facteur Xa, le fondaparinux est relargué sous forme active par l'antithrombine, recircule et est capable de se fixer à une autre molécule d'antithrombine (*figure 1*). Les mécanismes respectifs du fondaparinux par rapport aux HBPM et à l'HNF sont décrits de façon plus détaillée dans la *figure 2*. Ainsi, par la séquence A, séquence de liaison avec l'antithrombine (appelée autrefois antithrombine III [AT III]), l'inhibition du facteur Xa est possible, sans action sur le facteur IIa, qui nécessite la présence des charges négatives du domaine T (*figure 2*). Après inhibition du Xa, le fondaparinux se deta-

Tableau I. Classement des molécules anticoagulantes en fonction de leur action biologique

	Cascade de la coagulation	Anticoagulants
Initiation	Facteur tissulaire Facteur Von Willebrand	Inhibiteur du facteur tissulaire, inhibiteur du VIIa
Génération de thrombine	Facteur X \Rightarrow Xa Facteur IX \Rightarrow Xa Facteur Va	Inhibiteur direct du facteur IXa, protéine C, inhibiteurs du Xa, fondaparinux, action partielle de l'HNF et des HBPM
Inhibition de thrombine	Facteur II \Rightarrow IIa (thrombine)	Hirudine, bivalirudine, argatroban, action partielle de l'HNF et des HBPM

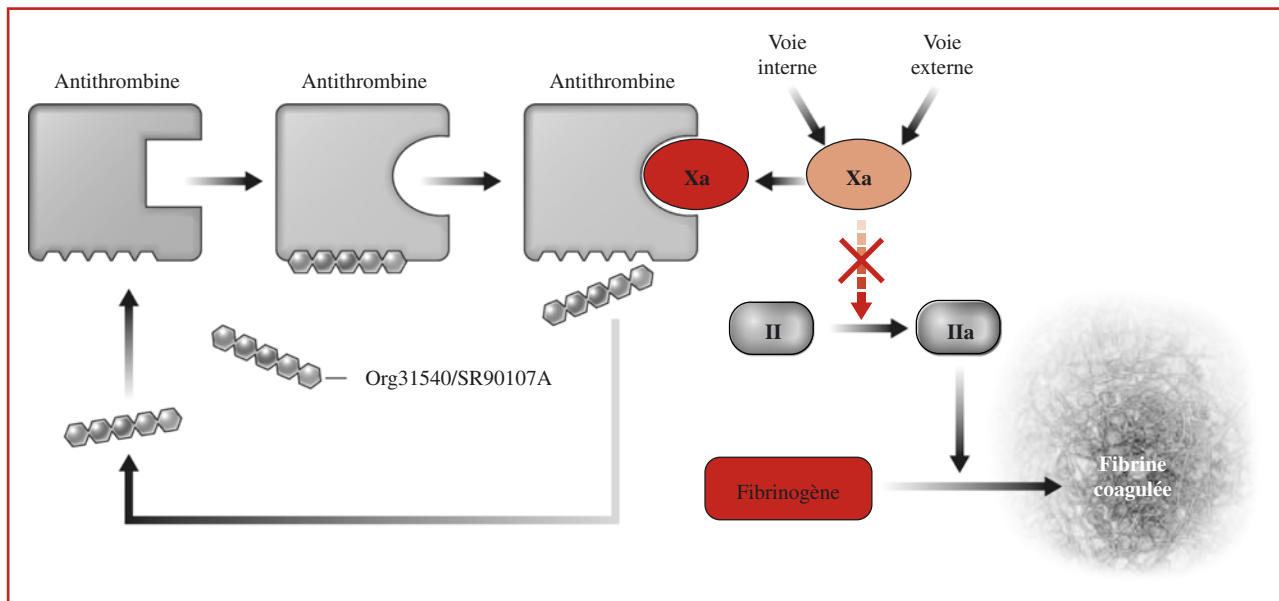


Figure 1. © Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. From « Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 619–25 ».

che du complexe antithrombine-Xa et peut se lier à une nouvelle molécule d'antithrombine ; ce cycle correspond à une amplification de l'effet du fondaparinux. L'importance de l'affinité pour l'antithrombine, de l'inhibition du facteur Xa, de l'inhibition de la génération de thrombine, varie considérablement en fonction du nombre d'unités saccharidiques. Comparée à l'HNF, l'affinité du fondaparinux pour l'antithrombine est 15 fois supérieure et l'inhibition de la génération de thrombine est considérablement augmentée par effet anti-Xa [7].

Le fondaparinux s'est montré considérablement efficace dans la prévention de la thrombose veineuse profonde en chirurgie orthopédique majeure par rapport au traitement conventionnel avec les HBPM [8, 9]. Dans la maladie thrombo-embolique veineuse constituée, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire, le fondaparinux a été démontré non inférieur à l'énoxaparine et à l'HNF respectivement. Sur le versant artériel, l'efficacité anticoagulante a été démontrée dans une étude pilote où l'angioplastie primaire a été utilisée comme modèle de thrombose artérielle [10]. C'est à partir de cette étude pilote que le développement sur le versant artériel a été poursuivi. Les études de phase II ont été conduites aussi bien dans les SCA avec sus-décalage du segment ST [11] et dans les SCA sans sus-décalage du segment ST [12]. Dans cette dernière étude, la dose de 2,5 mg s'est avérée plus efficace que les doses plus élevées de fondaparinux et d'énoxaparine, avec un taux de saignement plus faible. C'est cette dose qui a été sélectionnée pour les essais de phase III dans les SCA avec et sans sus-décalage du segment ST.

L'étude OASIS 5 [1] a inclus 20 078 patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST et comparé le fondaparinux 2,5 mg/j à 1 mg/kg d'énoxaparine/12 heures. Dans OASIS 6 [2] 12 092 patients avec infarctus avec sus-décalage ST ont été inclus, en comparant un traitement par 2,5 mg/j de fondaparinux à l'HNF sur 48 heures (ou placebo).

Dans Oasis 5, le fondaparinux s'est avéré non inférieur à l'énoxaparine sur le critère principal de jugement (décès, infarctus, ischémie réfractaire) au 9^e jour. Par contre, une réduction de près de 50 % des complications hémorragiques a été obtenue avec le fondaparinux par rapport à l'énoxaparine (2,2 % versus 4,1 %). La réduction des saignements a eu un impact considérable sur les événements ischémiques avec une réduction significative des décès à 30 jours et à 6 mois, mais également du taux de décès plus infarctus et du taux de décès/infarctus/accident vasculaire cérébral à 30 jours et à 6 mois. C'est la première fois qu'une réduction de mortalité est observée dans un essai dans les SCA sans sus-décalage du segment ST. Jusque-là, la réduction d'événements ischémiques avait porté sur le critère combiné décès plus infarctus. Il est important de souligner que ce bénéfice a été obtenu dans tous les sous-groupes prédéterminés, en particulier sujet âgé, sexe féminin, insuffisance rénale, diabétiques et également dans toutes les classes de risque (risque faible, modéré ou élevé). Enfin et surtout, l'effet a été substantiel chez les patients soumis à une angioplastie coronaire où le fondaparinux a été montré non inférieur à 9 jours par rapport à l'énoxaparine sur le critère de jugement principal, avec en

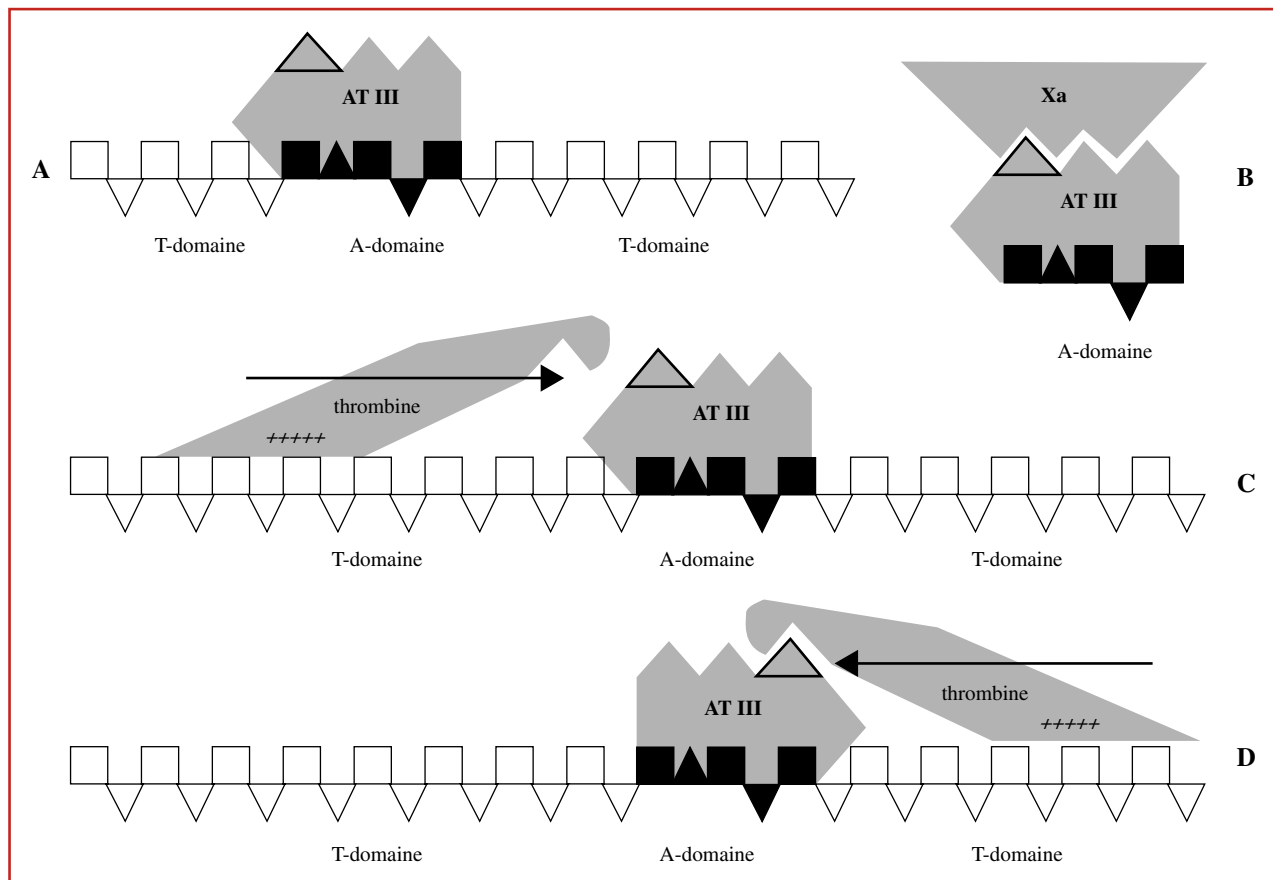


Figure 2. Action anti-Xa et anti-IIa en fonction de la présence d'oligosaccharides. © Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. From « Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 619–25 ».

A) Liaison de l'héparine avec l'antithrombine (domaine A) ; B) Activité anti-Xa du complexe héparine-AT ; C) et D) Activité anti-IIa de l'héparine conditionnée par la présence d'oligosaccharides (domaine T).

plus une réduction considérable du taux de complications hémorragiques, de sorte que le bénéfice net est significativement meilleur avec le fondaparinux qu'avec l'énoxaparine.

L'utilisation du fondaparinux par rapport à l'énoxaparine permet d'éviter 3 saignements majeurs pour 150 patients traités et un décès pour 180 patients traités.

Sur l'ensemble de la population de l'étude OASIS 6 [2], le fondaparinux a montré une supériorité par rapport au comparateur (HNF ou placebo). En effet, dans Oasis 6, les patients étaient randomisés dans deux stratum, selon que l'héparine était considérée non indiquée (stratum 1, où le comparateur était un placebo) ou indiquée (stratum 2, où le comparateur était l'HNF). Non seulement une réduction de la mortalité ou des réinfarctus a été observée avec le fondaparinux (7,4 % versus 8,9 % au 9^e jour et 9,7 % versus 11,2 % au 30^e jour et à 6 mois), mais la mortalité elle-même a été réduite (0,7 % à 9 jours, 1,1 % à 30 jours et de 0,8 % à 6 mois). Là encore, pour la première fois depuis la publication de l'étude GUSTO en 1993, une réduction significative

de la mortalité a été observée dans un essai portant sur l'infarctus aigu. Parallèlement, la tendance à moins de saignements majeurs et à significativement moins de tamponnade a également été montrée dans le groupe traité par fondaparinux. Ces résultats montrant une amélioration du risque ischémique sans majoration du risque hémorragique ont été observés chez les patients non reperfusés, chez les patients soumis à traitement thrombolytique, mais pas chez les patients traités par angioplastie primaire.

Au total, pour la première fois, on démontre avec le fondaparinux qu'il est possible de réduire le risque ischémique tout en réduisant le risque hémorragique, alors que jusqu'alors, tout progrès en matière de prévention du risque ischémique s'était traduit par une augmentation du risque hémorragique.

Une lecture rapide de ces deux grands essais pourrait conduire à la conclusion que le fondaparinux est l'anticoagulant de choix chez tous les patients traités pour SCA. Cependant, quelques points méritent d'être soulignés :

1. En raison de l'élimination rénale du fondaparinux, les patients porteurs d'une insuffisance rénale ont été exclus de ces études. Pourtant, les observations de registre montrent que 20 à 30 % des patients admis pour un SCA ont une clairance de la créatinine < 30 mL/min et que c'est dans ce sous-groupe que la mortalité est la plus importante [13]. Pour ces patients, l'HNF reste la seule molécule anticoagulante utilisable car son labelling ne comporte pas la mention de contre-indication dans l'insuffisance rénale. Cela ne veut pas dire pour autant que sa sécurité d'emploi soit supérieure à celle des HBPM ou des autres anticoagulants. En effet, les données de registre montrent que le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'HNF comme avec les HBPM lorsque la clairance de la créatinine diminue [14]. La plupart des cliniciens ignorent cette particularité. En cas d'insuffisance rénale, même la posologie de l'HNF doit être réduite. Chez ces patients avec clairance de la créatinine < 30 mL/min, les nouveaux anticoagulants (HBPM, fondaparinux et également bivalirudine) ne sont pas utilisables, de sorte que le problème n'est pas résolu.

2. Dans OASIS 6, la durée du traitement anticoagulant par l'HNF était de 2 jours en accord avec les recommandations actuelles, contre 8 jours pour le fondaparinux. Il est difficile de déterminer si cette prolongation du traitement anticoagulant au-delà de 48 heures a contribué ou non à la réduction des événements ischémiques.

3. Aucun bénéfice n'a été observé en cas de reperfusion par angioplastie directe, stratégie qui est maintenant de plus en plus utilisée pour la reperfusion.

4. La question du placebo dans le stratum 1 de l'étude Oasis 6 a beaucoup perturbé les esprits. Un bénéfice considérable a été obtenu avec le fondaparinux par rapport au placebo dans le stratum 1 (patients soumis à traitement thrombolytique non spécifique ou patients non reperfusés). En fait, il n'a jamais été montré que l'héparine améliorait le pronostic des patients soumis à traitement thrombolytique non spécifique [4] ou des patients non reperfusés. Dans cette situation, le traitement héparinique a une influence modeste sur le taux de décès plus infarctus, au prix d'une augmentation des complications hémorragiques [4]. Au total, l'utilité de l'héparine chez les patients soumis à traitement thrombolytique non spécifique, mais également chez les sujets non reperfusés n'a jamais été démontrée. Oasis 6 [2] montre formellement que le fondaparinux améliore de façon considérable le pronostic de ces patients non reperfusés et deviendra une indication incontournable dans cette indication particulière.

5. La formation de thrombus sur cathéter lors des angioplasties, observée chez les patients du groupe fondaparinux d'OASIS 5, a imposé l'addition d'une dose d'HNF de 0,013 mL (soit 65 UI/kg, ce qui correspond presque à la

quantité d'HNF recommandée en angioplastie en l'absence de tout autre anticoagulant [15]). L'effet anti-Xa pur et l'absence d'action anti-IIa du fondaparinux expliquent certainement ce phénomène, et doit donc être suppléé par une « double » anticoagulation au moment de l'angioplastie. Il semblerait que la formation de thrombus sur le cathéter d'angioplastie soit un problème commun à tous les nouveaux antithrombotiques. Il a été observé avec l'énoxaparine dans OASIS 5, certes à un taux plus faible qu'avec le fondaparinux. Il a été observé avec d'autres anticoagulants en phase II de leur développement. Il semble que ces nouveaux anticoagulants soient incapables d'inhiber la coagulation de contact, et qu'une dose d'antithrombine directe (HNF ou bivalirudine) soit nécessaire lorsque le fondaparinux a été initié avant l'angioplastie.

6. Mais la plus importante leçon d'OASIS 5 est certainement l'impact des saignements sur la mortalité. Si l'impact des saignements majeurs était connu [16, 17], celui à plus long terme, des saignements dit « mineurs » est probablement sous-estimé ; leurs conséquences, comme l'arrêt des traitements antithrombotiques, les nécessités de chirurgie et même les transfusions [18, 19] ont toutes un impact négatif sur l'évolution clinique. Dans OASIS 5, la réduction de la fréquence des saignements, observée au 9^e jour avec le fondaparinux s'est traduite par une différence de mortalité à 30 jours et à 3 et 6 mois. Dans cet essai, la quasi-totalité de la réduction de mortalité est expliquée par la réduction des saignements. Les résultats d'OASIS 5 ont démontré combien la survenue d'un saignement mineur ou majeur mérite d'être considérée, sachant qu'en routine, le risque hémorragique est lié également aux associations des traitements antithrombotiques, au profil du patient [20] et aux inévitables erreurs de posologie [21].

Conclusion

Il est certain que les prochaines mises à jour des recommandations pour la prise en charge des SCA devront tenir compte des études OASIS 5 et 6 et il sera difficile à nos experts de ne pas reconnaître la réduction de mortalité dans ces essais, expliquée en partie par la sécurité d'emploi du fondaparinux et la simplicité d'utilisation. Sur ce dernier point, la dose unique et quotidienne de 2,5 mg de fondaparinux, sans nécessité de contrôle de la coagulation ou de la numération plaquettaire est un incontestable avantage. La place du fondaparinux par rapport aux autres anticoagulants (HNF, énoxaparine, autres HBPM ou bivalirudine) dans la prise en charge des SCA, en particulier chez les sujets âgés et sujets avec insuffisance rénale, devrait être précisée. Il est clair que le fondaparinux engendre moins de complications hémorragiques que l'énoxaparine et l'HNF,

Abstract

Fondaparinux in the management of acute coronary syndromes

For the treatment of acute coronary syndromes (ACS), two new anticoagulants are now commercially available, in addition to unfractionated heparin and enoxaparin, namely bivalirudin and fondaparinux. Fondaparinux (pentasaccharide) has a unique structure and exerts a pure anti Xa activity. It has been shown to be efficacious in the prevention of deep vein thrombosis. After the publication of the results of the OASIS 5 and OASIS 6 studies, fondaparinux could become « the » anticoagulant of choice in the treatment of ACS. Indeed, these two studies showed, for the first time, that it is possible to reduce ischemic risk and the risk of bleeding, whereas before, any reduction in ischemic risk had always been achieved at the cost of an increase in the risk of bleeding complications. Although the use of fondaparinux is limited to angioplasty, or in patients with severe renal failure, the safety and simplicity of use of fondaparinux (single daily dose of 2.5 mg), without any need for monitoring coagulation or platelet parameters, are major advantages, which would explain the future appearance of fondaparinux in guidelines for the management of ACS.

Key words: acute coronary syndrome, fondaparinux, OASIS 5, OASIS 6

y compris chez les sujets âgés et chez les sujets en insuffisance rénale. Ce fait devrait être pris en compte. Cela est d'autant plus important que le traitement moderne des SCA comporte en plus de la nécessité d'un geste invasif, un environnement pharmacologique avec deux ou trois médicaments antiplaquettaires en plus du traitement anticoagulant.[22]. ■

Références

1. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1464-76.
2. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, *et al.* 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.
3. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation : a meta-analysis. *Lancet* 2000 ; 355 : 1936-42.
4. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction : a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005 ; 112 : 3855-67.
5. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1477-88.
6. Montalescot G, White HD, Gallo R, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1006-17.
7. Petitou M, Herault JP, Bernat A, *et al.* Synthesis of thrombin-inhibiting heparin mimetics without side effects. *Nature* 1999 ; 398 : 417-22.
8. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1305-10.
9. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1298-304.
10. Vuilleminot A, Schiele F, Meneveau N, *et al.* Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent--a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 214-20.
11. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, *et al.* A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 1716-24.
12. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, *et al.* A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 2183-90.
13. Schiele F, Legalery P, Didier K, *et al.* Impact of renal dysfunction on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006 ; 151 : 661-7.
14. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, *et al.* Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes : the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 1815-23.
15. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, *et al.* 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.
16. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006 ; 114 : 774-82.
17. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, *et al.* Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005 ; 96 : 1200-6.
18. Yang X, Alexander KP, Chen AY, *et al.* The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes : results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 1490-5.
19. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, *et al.* 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.
20. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, *et al.* Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors : results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation* 2006 ; 114 : 1380-7.
21. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, *et al.* Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005 ; 294 : 3108-16.
22. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 619-25.