

## Antithrombotische Triple-Therapie

# Blutungsrisiken beachten

Bei gleichzeitiger Indikation für orale Antikoagulanzen und zwei Thrombozytenaggregationshemmer kann eine antithrombotische Triple-Therapie notwendig sein. Maßnahmen zur Reduktion des Blutungsrisikos sind dann zu beachten.

Seit sich die duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel in der Therapie nach koronaren Stents oder beim akuten Koronarsyndrom etabliert hat, stellt sich öfter die Frage nach der optimalen antithrombotischen Therapie, wenn gleichzeitig eine orale Antikoagulation nötig ist.

### Indikationen für Antikoagulanzen

Häufigste Indikation für die orale Antikoagulation ist Vorhofflimmern bei Patienten mit deutlich erhöhtem Insultrisiko, z. B. bei einem starken Risikofaktor wie Mitralklappenstenose, frühere zerebrale Ischämie oder arterielle Embolie oder mindestens zwei moderaten Risiken wie Alter über 75 Jahre, Hypertonie, Herzinsuffizienz bzw. linksventrikuläre Dysfunktion oder Diabetes. Orale Antikoagulanzen verhindern dann Insulte sicherer als ASS allein in Kombination mit Clopidogrel. Seltener sind orale Antikoagulanzen bei Klappenprothesen notwendig, vor allen bei älteren Kunstklappen und hier dann oft in Kombination mit ASS; hier ist der Stellenwert von ASS plus Clopidogrel nicht untersucht. Eine zwingende Indikation für orale Antikoagulation stellen auch venöse Thromboembolien dar; meist ist die Gabe für drei bis sechs Monate, in Ausnahmen länger oder auf Dauer notwendig. Orale Antikoagulanzen verhindern andererseits auch kombiniert mit ASS nach Stenteinlage koronare Ereignisse schlechter als ASS plus Clopidogrel. Ob sie beim akuten Koronarsyndrom der Kombination ASS plus Clopidogrel gleichwertig sind, ist unklar und nicht systematisch untersucht.

Nach diesem Kenntnisstand müssten bei sicherer Indikation für orale Antikoagulanzen sowie für ASS plus Clopidogrel die Mittel miteinander kombiniert werden. Vermehrte


Blutungen unter solcher antithrombotischen Triple-Therapie sind zu befürchten. Daten aus randomisierten Studien zur globalen Nutzen/Schadens-Bilanz gegenüber einer oralen Antikoagulation allein, deren Kombination nur mit ASS oder Clopidogrel oder gegenüber einer dualen Plättchenhemmung liegen jedoch nicht vor. Die unklare Datenlage für diese Situation spiegelt sich in uneinheitlichen Leitlinien und anderen Empfehlungen wider. Die amerikanische kardiologische Gesellschaft rät in den meisten ihrer Leitlinien zwar zur Triple-Therapie, teils aber mit INR-Werten von 2,0-3,0, teils mit Zielwerten generell oder zumindest bei Älteren oder erhöhtem Blutungsrisiko von 2,0-2,5. Dabei wird zu möglichst niedrigen ASS-Dosierungen von 75-81 mg pro Tag geraten. Die Leitlinie zum Vorhofflimmern rät dagegen, bei Stenteinlage die orale Antikoagulation nur um Clopidogrel zu ergänzen. Zur Dauer der Triple-Therapie wird nur zum Teil Stellung bezogen. Nach ihrem Abschluss werden Antikoagulanzen allein oder kombiniert mit ASS empfohlen.

### Ergebnisse aktueller Studien

Übersichten und systematische Literaturrecherchen zum Thema finden überwiegend retrospektive Kohortenstudien. Soweit sie Vergleiche zulassen, finden sie unter der Triple-Therapie gegenüber Regimen mit einem oder zwei Antithrombotika gleiche bis achtfach höhere Blutungsraten. Ihre Aussagekraft ist aber schon vom Design limitiert. Die Mehrzahl der meist kleinen Studien weist zudem gröbere methodische Mängel auf; eine Adjustierung der Daten nach den Risikofaktoren der Patienten findet nicht immer oder nur begrenzt statt. Aussagekräftiger sind die Ergebnisse zweier Registerstudien. Sie untersuchen zusammen mehr als 1.200 Patienten und finden unter einer Triple-Therapie verglichen mit Kombinationen aus oralen Antikoagulanzen plus ASS oder Clopidogrel bzw. mit einer dualen Plättchenhemmung keine vermehrten Blutungskomplikationen. Unter der Triple-Therapie sind dagegen Insulte bzw. Todesfälle, Embolien und Gefäßereignisse signifikant seltener. Zwei weitere Studien sind prospektiv und geben im Rahmen der Triple-Therapie als Ziel INR-Werte von 2,0 bis maximal 2,5 vor; die Patienten werden über 18 bzw. 24 Monate nachbeobachtet. In der kleineren Studie mit gut 100 Patienten

sind Blutungen insgesamt unter der Triple-Therapie in der Tendenz häufiger, allerdings nur, wenn die INR-Zielwerte nicht eingehalten werden. Schwere Blutungen und Gefäßereignisse treten gleich häufig auf. In der größeren mit mehr als 500 Patienten wird die Indikation zur Antikoagulation und damit zur Triple-Therapie besonders streng und nur bei Klappenersatz, kardialen Thromben, venösen Thromboembolien oder Vorhofflimmern mit mindestens einem weiteren Risiko wie Insult oder Embolie in der Anamnese, schwerer Herzinsuffizienz, Mitralklappenstenose oder höhergradige Insuffizienz gestellt. Liegen solche Risiken nicht vor, erhalten die Patienten nach Stent nur eine duale Plättchenhemmung. Beim kombinierten Endpunkt aus Todesfällen, Infarkten, Insulten oder Stentthrombosen findet sich kein Unterschied zwischen einer Triple-Therapie und der dualen Plättchenhemmung. Relevante Blutungen treten in nahezu identischer Zahl auf.

### Triple-Therapie vertretbar

Wenn gleichzeitig strenge Indikationen für orale Antikoagulanzen und für ASS plus Clopidogrel vorliegen, erscheint somit nach aktuellem Kenntnisstand eine Triple-Therapie grundsätzlich vertretbar. Vorausgehen sollte jedoch eine Abschätzung des individuellen Risikos für Blutungen einerseits und für Gefäßereignisse andererseits. Bei der Nutzen/Schaden-Beurteilung müssen die Patienten einbezogen werden. Die Triple-Therapie sollte mit INR-Werten von 2,0 bis maximal 2,5 erfolgen, streng überwacht werden und so kurz wie nötig durchgeführt werden. Bei der Stenteinlage sollten unbeschichtete bevorzugt werden; dann sind vier Wochen einer Triple-Therapie ausreichend. Beim akuten Koronarsyndrom können bis zu drei Monate nötig sein. Elektive Stents sollten gegebenenfalls bis zum Abschluss einer zeitlich limitierten Antikoagulation verschoben werden. Nach der Triple-Therapie ist in der Regel die alleinige orale Antikoagulation ausreichend. 

Dr. Hans Wille,  
Institut für Pharmakologie,  
Klinikum Bremen-Mitte