DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 46, S. 17; Ausgabe 03 / 2012

# Antithrombotische Dreifachtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

**Zusammenfassung: Eine antithrombotische Dreifachtherapie, bestehend aus einem oralen Antikoagulans (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) plus dualer Hemmung der Thrombozytenaggregation, sollte wegen des hohen Blutungsrisikos möglichst vermieden werden. Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation sollten daher bei einem akuten Myokardinfarkt oder bei akutem Koronarsyndrom (ACS) nur im Ausnahmefall einen beschichteten Koronar-Stent (Drug eluting stent = DES) erhalten, weil damit unbedingt die Indikation zu einer Dreifachtherapie gegeben wäre und zwar nur dann, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Das Blutungsrisiko kann mit verschiedenen Scores abgeschätzt werden. Derzeit wird überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet (vgl. Abb. 2). Bei einem HAS-BLED-Score > 2 sind DES kontraindiziert. Nach ACS bei Vorhofflimmern sollte die Dauer der Dreifachtherapie möglichst kurz sein und dabei das individuelle Blutungsrisiko einkalkuliert werden. Die INR sollte bei einer Dreifachtherapie nicht > 2,5 liegen und engmaschig kontrolliert werden. Ungeklärt sind Indikation zur Dreifachtherapie und allgemeines Vorgehen bei Patienten nach mechanischem Klappenersatz oder mit Thromboembolie in der Anamnese, bei denen die INR > 3 liegen sollte.**

Nach einem Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) oder einer Stent-Implantation besteht in den ersten Monaten eine große Rezidivgefahr. Daher wird nach Infarkten eine 12-monatige und nach Implantation eines DES eine 6-12-monatige duale Hemmung der Thrombozytenaggregation empfohlen (1-3).

Problematisch, weil mit größerem Blutungsrisiko behaftet, wird die Situation, wenn Patienten zusätzlich eine orale Antikoagulation (OAK; Phenprocoumon oder Warfarin) benötigen, z.B. wegen Vorhofflimmerns. Diese Situation ist immerhin bei 6-8% der Patienten nach ACS zu erwarten (1) und wird wegen des steigenden Alters der Bevölkerung noch häufiger werden.

Eine angenommene Situation als Beispiel für die komplizierten Überlegungen zur Indikation der OAK: Eine 76jährige Patientin mit chronischem Vorhofflimmern und mehreren Begleiterkrankungen mit einem Serum-Kreatinin von 2 mg/dl hat einen **$CHA_2DS_2$-VASc–**Score (4, 5; s. Abb. 1) von 5; das entspricht einem sehr hohen jährlichen Schlaganfallrisiko von 6,7% (6). Nach den aktuellen Leitlinien zum Vorgehen bei Vorhofflimmern sollte die Patientin deshalb oral antikoaguliert werden (6). Wenn sie nun wegen eines interkurrenten ACS zusätzlich ein Jahr lang eine duale Plättchenhemmung erhalten muss, ist das Dilemma perfekt, weil nicht abzuschätzen ist, ob angesichts des sehr hohen Blutungsrisikos die Nutzen-Risiko-Relation einer solchen antithrombotischen Dreifachtherapie

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

günstig ist. Der HAS-BLED-Score (8) hilft dabei, dieses Risiko abzuschätzen (s. Abb. 2). Ein Wert > 2 gilt als Hochrisiko-Situation (6). Wenn die geschilderte Patientin unter OAK schwankende INR-Werte hat, muss sie als Risikopatientin für eine nicht-tödliche Blutung gelten (HAS-BLED-Score 3). Somit stünde dem möglichen Nutzen der Dreifachtherapie als Schlaganfall- und ACS-Prophylaxe ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber.

Nach einem großen dänischen Register, das > 118.000 Patienten mit Vorhofflimmern einschloss, besteht unter antithrombotischer Dreifachtherapie ein 4-5fach höheres Risiko für nicht-tödliche Blutungen verglichen mit OAK allein (7; s. Tab. 1). Das Blutungsrisiko der geschilderten Patientin liegt demnach bei > 15%/Jahr. Wahrscheinlich ist es aber noch höher, weil die in das Register eingeschlossenen Patienten zuvor von ihren Ärzten ausgewählt worden waren und nur bei als relativ gering eingeschätztem Blutungsrisiko eine Dreifachtherapie erhalten hatten.

Die Europäische Kardiologengesellschaft (ESC) empfiehlt daher bei Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur OAK bei ACS eine antithrombotische Dreifachtherapie für maximal sechs Monate und auch nur dann, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (HAS-BLED-Score ≤ 3). Die INR sollte bei einer Dreifachtherapie möglichst genau zwischen 2 und 2,5 eingestellt und engmaschig überwacht werden. Weitere Arzneimittel, die in die Blutgerinnung eingreifen (SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, Ginkgo biloba), sollten unbedingt vermieden werden. Für die Zeit einer Dreifachtherapie sollte auch individuell eine Ulkus-Prophylaxe mit einem Protonenpumpenhemmer bedacht werden, denn der Gastrointestinaltrakt ist die häufigste Blutungsquelle (1).

Bei einem HAS-BLED-Score ≥ 3 soll die Zeit der Dreifachtherapie auf nur vier Wochen begrenzt werden (s. Tab. 2). Aus dieser Empfehlung folgt, dass die Implantation eines DES bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und Vorhofflimmern als kontraindiziert anzusehen ist. Bei ACS mit Implantation eines BMS und hohem Blutungsrisiko wird nach der Dreifachtherapie eine Doppelbehandlung mit OAK plus 75 mg/d Clopidogrel (alternativ niedrig dosiert ASS) bis zum Ende des 12. Monats empfohlen (s. Tab. 2). Die Kombination mit ASS ist nach den Daten des dänischen Registers möglicherweise sicherer (s. Tab. 1). Nach 12 Monaten soll dann mit OAK alleine (INR 2-3) weiterbehandelt werden. Das ist ausreichend, denn OAK sind auch in der Sekundärprophylaxe der KHK wirksam (9).

Zu diesen Empfehlungen der ESC ist allerdings zu sagen, dass sie auf eher schwacher Evidenz beruht, denn sie haben überwiegend nur den Empfehlungsgrad 2b (Nutzen ist nicht gut belegt) und nur einen Level of Evidence C (Expertenkonsens; 2).

Diese schwierige Situation wird neuerdings noch komplizierter, weil neben ASS und Clopidogrel inzwischen noch zwei weitere ADP-Rezeptor-Blocker zur Verfügung stehen (Prasugrel = Efient®, vgl. 10; Ticagrelor = Brilique®, vgl. 11) und es neben den klassischen Vitamin-K-Antagonisten mindestens eine weitere Alternative gibt für die orale Antikoagulation (Dabigatran = Pradaxa®, vgl. 12). Vermutlich folgen bald zwei weitere Wirkstoffe (Apixaban = Eliquis®, Rivaroxaban = Xarelto®, vgl. 13). Somit bestehen rechnerisch bald mindestens 12 Möglichkeiten einer Dreifachtherapie.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die neuen oralen Antikoagulanzien weisen nach derzeitigem Wissen keinen Ausweg aus dem Sicherheits-Dilemma der Dreifachtherapie. In drei Phase-II-Studien wurde jeweils die Nutzen-Risiko-Relation einer Kombination von ASS plus Clopidogrel mit einem der neuen Arzneimittel verglichen. Die ATLAS ACS-TIMI 46-Studie untersuchte Rivaroxaban (14), die APPRAISE-Studie Apixaban (15) und die RE-DEEM-Studie Dabigatran (16) in Dreifach-Kombination. Die Intention dieser Studien war es, die Prognose nach einem ACS durch eine Dreifachtherapie weiter zu verbessern. Keine dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion von Zweiterereignissen an ACS nachweisen. Allerdings waren hierfür auch nicht ausreichend viele Patienten rekrutiert worden. Primäre Endpunkte waren jeweils die Blutungskomplikationen nach 180 Tagen. Bei allen drei Wirkstoffen stiegen Blutungskomplikationen dosisabhängig bis zu > 20% innerhalb eines halben Jahres an. Die APPRAISE-Studie wurde deshalb sogar abgebrochen. Dies ist bemerkenswert, weil Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder einer Indikation zur OAK von der Studienteilnahme jeweils ausgeschlossen wurden. Ältere Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Vorhofflimmern und nicht stabiler Nierenfunktion werden von den neuen Antikoagulanzien möglicherweise keinen Vorteil haben, denn die antikoagulatorische Wirkung wird nicht gemessen, bei eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren sie und Antidote gibt es bisher nicht.

**Literatur**


1. Hamm, C.W., et al.: Link zur Quelle
2. STEMI Guidelines derESC: Eur. Heart J. 2008, **29**, 2909. Link zur Quelle
3. ESC Guidelines onmyocardial revascularisation: Eur. Heart J. 2010, **31**, 2501. Link zur Quelle
4. Lip, G.Y.H., et al.:Chest 2010, **137**, 263. Link zur Quelle
5. Olesen, J.B., et al.: BMJ2011, **342**, d124. Link zur Quelle
6. ESC Guidelines for themanagement of atrial fibrillation: Eur. Heart J. 2010, **31**, 2369. Link zur Quelle
7. Hansen, M.L., et al.:Arch. Intern. Med. 2010, **170**, 1433. Link zur Quelle
8. Pisters, R., et al.:Chest 2010, **138**, 1093. Link zur Quelle
9. Hurlen, M., et al. (WARIS II = **W**arfarin, **A**spirin,**R**e**I**nfarction **S**tudy II): N. Engl. J. Med. 2002, **347** ,969. Link zur Quelle
10. AMB 2009, **43**,31a Link zur Quelle ; AMB 2011, **45**, 01 Link zur Quelle ; AMB 2011,**45**, 84. Link zur Quelle
11. AMB 2010, **44**,19 Link zur Quelle ; AMB 2011, **45**, 84. Link zur Quelle
12. AMB 2010, **44**,06b Link zur Quelle ; AMB 2011, **45**, 07a Link zur Quelle ; AMB2011, **45**, 88. Link zur Quelle
13. AMB 2011, **45**, 73. Link zur Quelle
14. Mega, J.L., et al. (ATLAS ACS-TIMI 46 = Rivaroxaban in combination with aspirin alone orwith aspirin and a thienopyridine in patients with **A**cute **C**oronary**S**yndromes): Lancet2009, **374**, 29. Link zur Quelle
15. Alexander, J.H., et al. (APPRAISE = **AP**ixaban for **PR**eventionof **A**cute **I**schemic and **S**afety **E** vents): Circulation2009, **119**, 2877. Link zur Quelle


Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

16. Oldgren, J., et al.(RE-DEEM = **R**andomiz**E**d **D**abigatran **E**texilate dosefinding study. **M**ulti-centre, prospective, placebo controlled, cohortdose escalation study): Eur. Heart J. 2011, **32**, 2781. Link zur Quelle

**Tabelle 2**
**Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie nach Stent-Implantation bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und KHK bzw. Akutem Koronarsyndrom (nach 6)**

| Blutungs-risiko | Klinische Situation | Stent | Empfohlene Antikoagulation und Dosierung |
|---|---|---|---|
| **Niedrig-mittel** (HAS-BLED 0-2) | Elektiv, KHK, Vorhofflimmern | BMS | 1. Monat: **Dreifach-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: **Doppel-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3) |
| | Elektiv, KHK, Vorhofflimmern | DES | 3 Monate (-olimus-Stent) bzw. 6 Monate (Paclitaxel-Stent) lang: **Dreifach-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: **Doppel-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3) |
| | ACS, Vorhofflimmern | BMS/ DES | 6 Monate lang: **Dreifach-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: **Doppel-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100/d mg ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3) |
| **Hoch** (HAS-BLED ≥ 3) | Elektiv, KHK, Vorhofflimmern | BMS | 2-4 Wochen lang: **Dreifach-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3) |
| | ACS, Vorhofflimmern | BMS | 4 Wochen lang: **Dreifach-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). 2.-12. Monat: **Doppel-Therapie** (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3) |

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.