

ebminfo.at

ärzteinformativszentrum

EbM Ärzteinformativszentrum · www.ebminfo.at
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie
Donau-Universität Krems

Antwortdokument zur Anfrage

Ist die Tripletherapie bei KHK-PatientInnen nach Stentimplantation der dualen antithrombotischen Therapie hinsichtlich der Reduktion von Stentthrombosen, kardiovaskulären und thrombembolischen Ereignissen überlegen?

Wie hoch ist das Blutungsrisiko im Rahmen der Tripletherapie verglichen mit der dualen antithrombotischen Therapie?

erstellt 2 / 2012 · www.ebminfo.at/Triple-versus-duale-antithrombotische-Therapie

PIKO Frage

Ist die Tripletherapie mit oraler Antikoagulation [OAK], Clopidogrel und Acetylsalicylsäure [ASS] bei KHK-PatientInnen mit Langzeit-OAK nach Stentimplantation, der dualen antithrombotischen Therapie mit Clopidogrel und ASS bzw. OAK und Clopidogrel hinsichtlich der Reduktion von Stentthrombosen, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen überlegen?

Wie hoch ist das Blutungsrisiko im Rahmen der Tripletherapie verglichen mit der dualen antithrombotischen Therapie?

Ergebnisse

Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale Thrombozytenaggregations-hemmer-Therapie (Clopidogrel+ASS)

- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 40% (17 bis 75 Ereignisse pro 1000 PatientInnen weniger). Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Gesamtsterblichkeits-Risiko im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 40% (9 bis 57 Ereignisse pro 1000 PatientInnen weniger). Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 60 %. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch deutlich in Richtung Vorteil der Tripletherapie. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer schweren Blutung im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2-fache. (1 bis 56 Ereignisse pro 1000 Patienten mehr). Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer leichten Blutung im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK

PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.7-fache. (6 bis 125 Ereignisse pro 1000 Patienten mehr). Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale antithrombotische Therapie (OAK+Clopidogrel)

- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer Blutung jeglichen Schweregrades (126 Blutungen bei 284 PatientInnen), im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel (54 Blutungen bei 279 PatientInnen) bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation, um das 2.8-fache. Die Stärke der Evidenz ist moderat.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer schweren Blutung, im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.8-fache. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch deutlich in Richtung erhöhtes Risiko einer schweren Blutung unter Tripletherapie. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für Stentthrombosen (9 Stentthrombosen bei 284 PatientInnen) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel (4 Stentthrombosen bei 279 PatientInnen) bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2-fache. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt (13 Herzinfarkte bei 284 PatientInnen) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel (9 Herzinfarkte bei 279 PatientInnen) bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.5-fache. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.
- Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für einen Schlaganfall (8 Schlaganfälle bei 284 PatientInnen) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel (3 Schlaganfälle bei 279 PatientInnen) bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2.7-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

Die Beobachtung in dieser Studie, dass unter Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel mehr Stentthrombosen und thrombembolische Ereignisse auftreten, weicht höchstwahrscheinlich vom tatsächlichen Ergebnis in einer größeren Patientengruppe mit denselben Merkmalen ab, und kann durch Zufall zustande kommen.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: Cochrane Library, PubMed, TripDatabase, UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH (Medical Subject Headings) System der National Library of Congress ableiteten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den obengenannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Im Rahmen unserer Literatursuche, wurden eine systematische Übersichtsarbeit und 3 Meta-Analysen gefunden, die eine antithrombotische Tripletherapie mit einer dualen Therapie bei KHK-PatientInnen nach Stentimplantation verglichen.[1, 3-5] Die systematische Übersichtsarbeit[3] und 1 Meta-Analyse[4] wiesen schwere methodische Mängel auf.

Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (Clopidogrel+ASS)

Zwei Meta-Analysen untersuchten die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der antithrombotischen Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus einer Kombinationstherapie aus Clopidogrel+ASS.[1, 5] Trotz ähnlicher Einschlusskriterien wurde eine unterschiedliche Anzahl an Beobachtungsstudien eingeschlossen: 6 Studien wurden bei beiden Meta-Analysen eingeschlossen. Zhao et al schlossen 3 zusätzliche Studien in die Analyse mit ein[1]. Die beste verfügbare Evidenz stammt von der Meta-Analyse von Zhao et al. Das Verzerrungs (Bias)-Risiko der Resultate der Meta-Analyse wurde mit unklar bewertet.[1] Gründe für die Herabstufung auf unklar waren: 1) die fehlende Beschreibung, ob die Auswahl der Literatur durch zwei Reviewer unabhängig voneinander erfolgte. 2) Zudem wurden die Qualität der Durchführung der ausgewählten Studien nicht bewertet.

Zhao et al untersuchten 2 prospektive[6, 7] und 7 retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudien[8-14] mit einer Studiendauer von ≥ 3 bis zu 18 Monaten (7 Studien davon 12-18 Monate [6, 7, 9, 10, 12-14]) und insgesamt 1,996 KHK-PatientInnen nach Stentimplantation, die eine antithrombotische Triple-Therapie mit Aspirin, Clopidogrel und oraler Antikoagulation mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie mit Aspirin und Clopidogrel verglichen. Bei einem Großteil der PatientInnen, die eine Tripletherapie erhielten, war wegen Vorhofflimmerns eine orale Antikoagulation indiziert. Die Verteilung des CHADS₂-Score wurden nicht erläutert. Das Durchschnittsalter der PatientInnen war 63 bis 72 Jahre. In 5 der Studien [6, 8-10, 14] wurde ein Anteil von ca 40-65% und in 2 Studien 75%-100%[7, 11] Drug Eluting Stent (DES)-Implantationen angegeben. In 2 Studien[12, 13] wurde kein DES implantiert bzw. keine Angabe gemacht.

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse

Sieben dieser Studien, die Zhao et al in ihrer Meta-Analyse untersuchten, enthielten insgesamt 1521 PatientInnen und hatten schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Stentthrombose, Revaskularisation des Zielgefäßes, Tod kardialer Ursache) als Endpunkt [6, 7, 9, 10, 12, 13, 15]. Eine Meta-Analyse der 7 Studien zeigt, dass schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse mit 40% geringerer Wahrscheinlichkeit im Rahmen der Tripletherapie (72 Ereignisse bei 814 PatientInnen) im Vergleich zur dualen antithrombotischen Therapie (98 Ereignisse bei 707 PatientInnen) auftreten: Odds Ratio [OR] 0.60; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0.42-0.86; $p=0.005$. Das entspricht in Absolutzahlen einer Reduktion von 51* schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen pro 1000 behandelten PatientInnen. (95% KI/Streuung: 17 bis 75 weniger Ereignisse pro 1000/PatientInnen). Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren.

Ischämischer Schlaganfall

Für den Endpunkt „ischämischer Schlaganfall“ wurden in der Meta-Analyse Ergebnisse von 4 Kohortenstudien mit 976 PatientInnen gepoolt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Triple- (4 Schlaganfälle bei 528 PatientInnen) und dualer antithrombotischer Therapie (15 Schlaganfälle bei 448 PatientInnen) festgestellt werden. Die Richtung des Effekts zeigt jedoch einen deutlichen Vorteil für die Tripletherapie mit einem 60% geringeren Schlaganfallrisiko in der Tripletherapie-Gruppe verglichen mit der dualen antithrombotischen Therapie: OR von 0.38 (95% KI 0.12-1.22). In Absolutzahlen entspricht das *20 weniger Schlaganfällen pro 1000 behandelten PatientInnen (95% KI/Streuung: von 29 weniger Schlaganfällen bis 7 mehr Schlaganfällen in der Tripletherapie-Gruppe). Aufgrund der geringen Fallzahlen muss dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden.

All Cause Mortality

Eine Meta-Analyse von 6 der eingeschlossenen Studien mit insgesamt 1381 PatientInnen ergab für die Mortalität jedweder Ursache („all cause mortality“) eine 40% geringere Wahrscheinlichkeit für die Tripletherapie (46 Todesfälle bei 708 PatientInnen) verglichen mit der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie (65 Todesfälle bei 673 PatientInnen): OR: 0.59 (95% KI 0.39-0.9).[6, 7, 9, 12-14] Das entspricht in Absolutzahlen einer Reduktion von 37* Todesfällen pro 1000 behandelten PatientInnen (95% KI/Streuung: 9 bis 57 weniger Ereignisse pro 1000 PatientInnen). Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren.

Major Bleeding

Für das Blutungsrisiko („risk of major bleeding“) in den ersten 6 Monaten wurden für die Meta-Analyse die Ergebnisse von 5 Studien mit insgesamt 1247 PatientInnen gepoolt [6-8, 10, 11]. „Major bleeding“ wurde definiert als absoluter Abfall des Hämatokrits um >15%, der Bedarf von 2 oder mehr Blutkonserven, ein notwendiger chirurgischer Eingriff, intrakranielle oder retroperitoneale Blutungen. Die Wahrscheinlichkeit, eine schwere Blutung zu erleiden, war unter der Tripletherapie (29 schwere Blutungen bei 707 PatientInnen) gegenüber der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie

(10 schwere Blutungen bei 540 PatientInnen) um das 2-fache erhöht: OR 2.12 (95% KI 1.05-4.29). Das entspricht in Absolutzahlen 20 mehr Blutungen pro 1000 der mit Triple-Therapie behandelten PatientInnen.(95% KI/Streuung: 1 bis 56 mehr Blutungen pro 1000 PatientInnen) Aufgrund der geringen Fallzahlen muss dieses Ergebnis jedoch vorsichtig interpretiert werden.

Mild Bleeding

Eine leichte Blutung („ mild bleeding“) wurde entweder als beobachteter Blutverlust mit einem Abfall des Hämatokrits zwischen 9%-15% oder als Abfall des Hämoglobins $\geq 4\text{g/dl}$ (bzw. $\geq 12\%$ Hämatokrit) bei Blutverlust ohne identifizierbare Ursache definiert. Für die Meta-Analyse wurden die Ergebnisse von 4 Studien mit insgesamt 1306 PatientInnen gepoolt.[6, 7, 11, 14] Die Wahrscheinlichkeit, eine milde Blutung zu erleiden, war in der Gruppe der Tripletherapie (70 milde Blutungen bei 710 PatientInnen) gegenüber der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie (39 Blutungen bei 596 PatientInnen) um das 1.7-fache erhöht: OR 1.74 (95% KI 0.9–3.35). Das Ergebnis ist knapp nicht statistisch signifikant, es zeigt sich jedoch ein deutlicher Trend zu vermehrtem Auftreten von mildem Blutverlust unter der Tripletherapie. Das entspricht in Absolutzahlen 43* mehr Blutungen pro 1000 der mit der Triple-Therapie behandelten PatientInnen. (95% KI/Streuung: 6 bis 125 mehr Blutungen pro 1000 PatientInnen) Aufgrund der geringen Fallzahlen muß dieses Ergebnis jedoch vorsichtig interpretiert werden.

Unterschiede in prognostischen Faktoren zwischen den beiden Kohorten können aufgrund des Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. In retrospektiven Kohortenstudien muß beachtet werden, dass Therapieentscheidungen durch unterschiedliche Faktoren zustande kommen und Einfluss auf den ermittelten Endpunkt haben können. (Confounding by Indication) Die Autoren geben an, dass PatientInnen, die ein hohes thrombembolisches Risiko hatten, mit einer Tripletherapie behandelt wurden, während andere PatientInnen mit höherem Blutungsrisiko eine duale Thrombozytenaggregationstherapie erhielten.

Die Qualität der Durchführung der einzelnen Beobachtungsstudien der Meta-Analyse wurde nicht beurteilt. Aufgrund methodischer Grenzen, die bei Beobachtungsstudien zu verzerrten Ergebnissen führen können, muß von einer niedrigen Evidenzstufe ausgegangen werden.

Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale antithrombotische Therapie (OAK+Clopidogrel)

UpToDate zitiert eine randomisierte kontrollierte Studie, die bei KHK PatientInnen mit oraler Antikoagulation, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen, den Einsatz einer Tripletherapie mit OAK, Clopidogrel und Aspirin mit einer dualen antithrombotischen Therapie mit OAK und Clopidogrel verglich.[16] Bei 70% der PatientInnen war Vorhofflimmern die Indikation für die orale Antikoagulation.[2] In beiden Therapiegruppen war der Anteil an PatientInnen vergleichbar, die mit einem CHADS₂ –Score derselben Punkte-Anzahl bewertet wurden: 12% der PatientInnen hatten einen CHADS₂ –Score von 1; 30% einen CHADS₂ –Score von 2; 30% einen CHADS₂ –Score von 3; 15% einen CHADS₂ –Score von 4 und 7% der PatientInnen einen CHADS₂ –Score von 5.

In der offen geführten, randomisierten kontrollierten Studie, standen nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 1 Jahr in der Gruppe der dualen antithrombotischen Therapie (OAK + Clopidogrel 75mg) Daten von 279 PatientInnen, in der Tripletherapiegruppe (OAK+Clopidogrel 75mg+Aspirin 80-100mg) Daten von 284 PatientInnen für die Auswertung zur Verfügung. PatientInnen, die einen Bare Metal Stent [BMS] (30-35%) erhielten, wurde die zugeteilte antithrombotische Therapie zumindest 1 Monat (bis zu 1 Jahr) verabreicht. PatientInnen, die einen DES (65-70%) erhielten, nahmen die antithrombotische Therapie zumindest 1 Jahr ein. Das Bias-Risiko der Ergebnisse der Studie ist als gering einzustufen.

Blutungen jeglichen Schweregrades

Der primäre Endpunkt der Studie waren Blutungen jeglichen Schweregrades. Die Wahrscheinlichkeit für eine Blutung war in der Tripletherapie-Gruppe 2.8 mal häufiger als in der Gruppe der dualen Therapie. (Hazard Ratio [HR]*: 2.8; 95% KI: 2–3.8; $p < 0.001$) Für die Anzahl an Blutungen jeglichen Schweregrades zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit 44.4% (126 Blutungen bei 284 PatientInnen) Blutungen in der Tripletherapie-Gruppe verglichen mit 19.4% (54 Blutungen bei 279 PatientInnen) in der Gruppe der dualen antithrombotischen Therapie. Die Stärke der Evidenz ist moderat.

Schwere Blutung

Bezüglich der Häufigkeit schwerer Blutungen (nach der Klassifikation „major bleedings nach TIMI: intrakranielle Blutungen, Hb-Abfall $> 5 \text{g/dl}$ “) konnte aufgrund der geringen Fallzahlen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tripletherapie mit 5.6% (16 schwere Blutungen bei 284 PatientInnen) und dualer antithrombotischer Therapie-Gruppe (OAK+Clopidogrel) mit 3.2% (9 schwere Blutungen bei 279 PatientInnen) festgestellt werden. Die Richtung des Effekts zeigt jedoch deutlich in Richtung höheres Blutungsrisiko unter Tripletherapie (HR*: 1.78; 95% KI: 0.78–4.0; $p = 0.159$). Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

Zusammengesetzter Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Zielgefäß-Revaskularisation und Stentthrombose)

Sekundär wurde ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Zielgefäß-Revaskularisation, und Stentthrombose erhoben. Der kombinierte Endpunkt trat statistisch signifikant häufiger in der Gruppe der Tripletherapie mit 17.6% (50 Ereignisse bei 284 PatientInnen) versus 11.1% (31 Ereignisse bei 279 PatientInnen) in der dualen antithrombotischen Therapie-Gruppe auf. (HR*: 1.66; 95% KI: 1.06–2.63; $p = 0.025$)*

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war für die einzelnen Endpunktkomponenten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht statistisch signifikant. Die Beobachtung in dieser Studie, dass unter Tripletherapie mehr Stentthrombosen und thrombembolische Ereignisse auftreten, weicht höchstwahrscheinlich vom tatsächlichen Ergebnis in einer größeren Patientengruppe mit denselben Merkmalen ab, und kann durch Zufall zustande kommen. Studien mit größerer Stichprobenanzahl sind

notwendig, um eine sichere Aussage über die vergleichende Wirksamkeit der Tripletherapie (OAK, Clopidogrel, ASS) verglichen mit der dualen antithrombotischen Therapie mit OAK und Clopidogrel zu treffen. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.

Stentthrombosen

Stentthrombosen traten 2 mal häufiger in der Tripletherapie-Gruppe (3.2%; 9 Stentthrombosen bei 284 PatientInnen) verglichen mit der Gruppe der dualen Therapie auf (1.4%; 4 Stentthrombosen bei 279 PatientInnen): HR*: 2.27; 95% KI: 0.7–7.1; p=0.165. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

Herzinfarkte

Herzinfarkte traten 1.5 fach häufiger in der Gruppe der Tripletherapie (4.6%; 13 Herzinfarkte bei 284 PatientInnen) verglichen mit der dualen Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel auf. (3.2%; 9 Herzinfarkte bei 279 PatientInnen); HR*: 1.45; 95% KI: 0.63-3.45; p=0.328. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

Schlaganfälle

Schlaganfälle traten 2.7 fach häufiger in der Gruppe der Tripletherapie (2.8%; 8 Schlaganfälle bei 284 PatientInnen) als in der Gruppe der dualen Kombinationstherapie (1.1%; 3 Schlaganfälle bei 279 PatientInnen) auf: HR*: 2.7; 95% KI: 0.71-10; p=0.128. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

*Interne Kalkulation durch das ÄIZ, basierend auf den verfügbaren Daten

Stärke der Evidenz

Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale Thrombozyten-
aggregationshemmer-Therapie (Clopidogrel+ASS)

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Stentthrombose, Revaskularisation des Zielgefäßes, Tod kardialer Ursache)

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Risiko fuer schwere kardiovaskulaere Ereignisse im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 40%. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Gesamtmortalität

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Gesamtsterblichkeits-Risiko im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 40%. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Schlaganfälle

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) reduziert das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um 60 %. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Schwere Blutungen

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer schweren Blutung im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Leichte Blutungen

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer leichten Blutung im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel und ASS bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.7-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Tripletherapie (OAK+Clopidogrel+ASS) versus duale Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie (OAK+Clopidogrel)

Blutungen jeglichen Schweregrades

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer Blutung jeglichen Schweregrades im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK

PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation, um das 2.8-fache. Die Stärke der Evidenz ist moderat.



Schwere Blutungen

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko einer schweren Blutung, im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.8-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Stentthrombosen

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für Stentthrombosen im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Herzinfarkte

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 1.5-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.



Schlaganfälle

Die Tripletherapie (OAK, Clopidogrel und ASS) erhöht das Risiko für einen Schlaganfall im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit OAK und Clopidogrel bei KHK PatientInnen mit Langzeit-OAK und Stentimplantation um das 2.7-fache. Die Stärke der Evidenz ist niedrig.





Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Suchstrategien

Pubmed 06.02.2013

- #4 Search ("Anticoagulants/administration and dosage"[Mesh] OR "Anticoagulants/adverse effects"[Mesh] OR "Anticoagulants/therapeutic use"[Mesh] OR "Anticoagulants/therapy"[Mesh]) (40335)
- #7 Search ("Phenprocoumon/administration and dosage"[Mesh] OR "Phenprocoumon/adverse effects"[Mesh] OR "Phenprocoumon/therapeutic use"[Mesh]) (558)
- #10 Search ("Warfarin/administration and dosage"[Mesh] OR "Warfarin/adverse effects"[Mesh] OR "Warfarin/therapeutic use"[Mesh]) (10478)
- #11 Search (#4 OR #7 OR #10) (44135)
- #17 Search ("Platelet Aggregation Inhibitors/administration and dosage"[Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors/therapeutic use"[Mesh]) (17130)
- #21 Search "clopidogrel" [Supplementary Concept] OR "2-oxo-clopidogrel" [Supplementary Concept] OR "clopidogrel carboxylic acid" [Supplementary Concept] OR "clopidogrel resinate" [Supplementary Concept] (5190)
- #22 Search (#17 OR #21) (18193)
- #25 Search ("Aspirin/administration and dosage"[Mesh] OR "Aspirin/adverse effects"[Mesh] OR "Aspirin/therapeutic use"[Mesh] OR "Aspirin/therapy"[Mesh]) (25262)
- #26 Search (#11 AND #22 AND #25) (1329)
- #32 Search "Drug Therapy, Combination"[Mesh] (239181)
- #33 Search (#26 AND #32) (386)
- #39 Search (("Stents/adverse effects"[Mesh]) OR ("Thromboembolism/drug therapy"[Mesh] OR

- "Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/etiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]) OR "Venous Thromboembolism/drug therapy"[Mesh] (622)
- #42 Search ("Hemorrhage/chemically induced"[Mesh] OR "Hemorrhage/drug effects"[Mesh] OR "Hemorrhage/drug therapy"[Mesh] OR "Hemorrhage/epidemiology"[Mesh] OR "Hemorrhage/prevention and control"[Mesh]) (58151)
- #45 Search ("Ischemia/etiology"[Mesh] OR "Ischemia/prevention and control"[Mesh]) (18385)
- #48 Search ("Stroke/mortality"[Mesh] OR "Stroke/prevention and control"[Mesh]) (13231)
- #52 Search "Treatment Outcome"[Mesh] (568975)
- #53 Search (#39 OR #42 OR #45 OR #48 OR #52) (646383)
- #54 Search (#33 AND #53) (232)
- #55 Search (((((((("review literature as topic"[MeSH] AND "systematic"[tiab]) OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR ("systematic review"[All Fields])))))))) (54768)
- #56 Search (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" OR "Metaanalyses")))) (62383)
- #57 Search (#55 OR #56) (102808)
- #58 Search (#54 AND #57) Sort by: Author (25)

The Cochrane Library 06.02.2013

- #1 [mh anticoagulants/AD,AE] or "anticoagulants" (3974)
- #2 [mh phenprocoumon/AD,AE] or "phenprocoumon" (185)
- #3 [mh warfarin/AD,AE] or "warfarin" (2135)
- #4 #1 or #2 or #3 (5121)
- #5 [mh ^"platelet aggregation inhibitors"/AD,AE] or "platelet aggregation inhibitors" (2648)
- #6 [mh clopidogrel/AD,AE] or "clopidogrel" (1334)
- #7 #5 or #6 (3211)
- #8 [mh aspirin/AD,AE] or "aspirin" (7894)
- #9 #4 and #7 and #8 (345)
- #10 [mh stent/AE] or "stent thrombosis" (825)
- #11 [mh thromboembolism] or " thromboembolism" (3044)
- #12 [mh hemorrhage] or "hemorrhage" (12556)
- #13 [mh ischemia] or " ischemia" (7326)
- #14 [mh stroke] or "stroke" (27090)
- #15 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 (45720)

- #16 #9 and #15 (257)
- #17 [mh "systematic review"] or "systematic review" (25822)
- #18 [mh meta-analysis] or "meta-analysis" (21434)
- #19 #17 or #18 (34155)
- #20 MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] explode all trees (33620)
- #21 #20 or "triple therapy" or ("drug therapy" and " combination") or "triple antithrombotic therapy" (51119)
- #22 #20 or #21 (51119)
- #23 #9 and #22 (149)
- #24 #23 and #19 (48)
- #25 [mh "coronary heart disease"] or "coronary heart disease" (11839)
- #26 [mh "acute coronary syndrome"] or "acute coronary syndrome" (1189)
- #27 [mh "myocardial infarction"] or "myocardial infarction" or "heart attack" (15453)
- #28 #25 or #26 or #27 (24327)
- #29 #24 and #28 (34)

Referenzen

1. Zhao, H.J., et al., *"Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment.* Chest, 2011. **139**(2): p. 260-70.
2. Dewilde, W.J., et al., *Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial.* Lancet, 2013. **381**(9872): p. 1107-15.
3. Arab, D., et al., *Antiplatelet therapy in anticoagulated patients requiring coronary intervention.* J Invasive Cardiol, 2005. **17**(10): p. 549-54.
4. Gao, F., et al., *Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation.* Int J Cardiol, 2011. **148**(1): p. 96-101.
5. Singh, P.P., et al., *Safety and efficacy of triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention in patients needing long-term anticoagulation.* Ther Adv Cardiovasc Dis, 2011. **5**(1): p. 23-31.
6. Rossini, R., et al., *Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy.* Am J Cardiol, 2008. **102**(12): p. 1618-23.
7. Sarafoff, N., et al., *Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation.* J Intern Med, 2008. **264**(5): p. 472-80.
8. DeEugenio, D., et al., *Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy.* Pharmacotherapy, 2007. **27**(5): p. 691-6.
9. Manzano-Fernandez, S., et al., *Increased major bleeding complications related to triple antithrombotic therapy usage in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary artery stenting.* Chest, 2008. **134**(3): p. 559-67.
10. Karjalainen, P.P., et al., *Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting.* Eur Heart J, 2007. **28**(6): p. 726-32.

11. Khurram, Z., et al., *Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding.* J Invasive Cardiol, 2006. **18**(4): p. 162-4.
12. Maegdefessel, L., et al., *Anticoagulant and/or antiplatelet treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. A single-center experience.* Med Klin (Munich), 2008. **103**(9): p. 628-32.
13. Mattichak, S.J., et al., *Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction.* J Interv Cardiol, 2005. **18**(3): p. 163-6.
14. Ruiz-Nodar, J.M., et al., *Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(8): p. 818-25.
15. Ruiz-Nodar, J.M., et al., *Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation.* Eur Heart J, 2009. **30**(8): p. 932-9.
16. Sarafoff N., *Triple antithrombotic therapy in patients with cardiovascular disease.* UpToDate, 2013.

Partner

Das EbM Ärztinformationszentrum wird durch eine Kooperation des niederösterreichischen Gesundheits- und Sozialfonds · www.noegus.at · und der Donau-Universität Krems · www.donau-uni.ac.at/ebm · ermöglicht.

Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems - basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin - verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.

PARTNER

Landeskliniken-Holding 
IHRE GESUNDHEIT. UNSER ZIEL.

