

Gerinnungshemmung nach Anlage eines koronaren Stents bei bestehender oraler Antikoagulation: ASS danach überflüssig?

Wenn bei Patienten mit oraler Dauerantikoagulation im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) ein Stent implantiert wird, ist das Management der Gerinnungshemmung recht kompliziert, denn es ist – betrachtet man die Therapie der einzelnen Erkrankungen separat – zusätzlich vorübergehend eine duale Thrombozyten-hemmende Therapie erforderlich (1, 5). In dieser Situation sind die Risiken, dass der Stent thrombosiert oder es zu anderen arteriellen oder venösen Thromboembolien kommt, individuell gegen die höhere Blutungsgefahr abzuwägen. Es geht darum, ob und wenn ja, wie lange die Risiken einer daraus resultierenden „Triple-Therapie“ mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), Azetylsalizylsäure (ASS) und Clopidogrel in Kauf genommen werden sollen. Die bereits auf dem Europäischen Kardiologenkongress 2012 vorgestellte und nun in Lancet publizierte WOEST-Studie (2) aus den Niederlanden hat zu dieser Frage überraschende Ergebnisse geliefert, die möglicherweise ein Umdenken ankündigen.

Design: In einer offenen randomisierten kontrollierten Studie an 15 Zentren in Belgien und den Niederlanden wurden Patienten untersucht, bei denen elektiv oder akut im Rahmen einer PCI ein Stent implantiert wurde. Alle erhielten bereits indikationsgerecht einen VKA. Die Patienten wurden 1:1 für Clopidogrel (Doppeltherapie = DT; n = 279) oder für Clopidogrel plus ASS (Triple-Therapie = TT; n = 284) randomisiert – jeweils zusätzlich zu VKA. Die drei gerinnungshemmenden Wirkstoffe wurden periinterventionell nach gängigen Schemata dosiert: Clopidogrel: Loading mit 600 mg oder 300 mg, dann täglich einmal 75 mg; ASS: Loading mit 320 mg, dann einmal täglich 80-100 mg; VKA: für die PCI entweder pausiert und durch fraktioniertes Heparin s.c. ersetzt oder mit Ziel-INR 2,0 beibehalten und nach der PCI mit Ziel-INR je nach Indikation weitergeführt. Die Dauer der Plättchenhemmung war je nach Indikation befristet zwischen 1 und 12 Monaten. In beiden Gruppen erhielten etwa zwei Drittel der Patienten Drug-Eluting-Stents (DES) und in jeweils einem Viertel wurde transradial interveniert. Primärer Endpunkt der als Sicherheitsstudie ausgelegten Analyse waren alle Blutungsereignisse innerhalb eines Jahres nach PCI (Intention-to-treat-Analyse). Der kombinierte sekundäre Endpunkt umfasste Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Intervention am Zielgefäß, Stent-Thrombose.

Ergebnisse: Zu Blutungsereignissen kam es in der DT-Gruppe bei 54 Patienten (19,4%) und in der TT-Gruppe bei 126 Patienten (44,4%; p 0,0001). Sechs (2,2%) bzw. 34 Patienten (12,0%) hatten mehrere Blutungsereignisse. Mindestens eine Bluttransfusion erhielten 11 Patienten (3,9%) bzw. 27 Patienten (9,5%). Diese Unterschiede fanden sich bei allen verwendeten Blutungsdefinitionen (nach TIMI, GUSTO, BARC) und bei allen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Stent-Typ, PCI-Indikation, VKA-Indikation). Überraschenderweise wurde der kombinierte sekundäre Endpunkt bei 31 Patienten

(11,1%) unter DT und bei 50 Patienten (17,6%) unter TT erreicht ($p = 0,025$). Sieben (2,5%) bzw. 18 Patienten (6,3%) starben ($p = 0,027$). Die übrigen Endpunktkomponenten unterschieden sich ebenfalls zugunsten der DT-Gruppe, aber ohne statistische Signifikanz: Stent-Thrombose: 4 (1,4%) vs. 9 (3,2%); Schlaganfall: 3 (1,1%) vs. 8 (2,8%); Myokardinfarkt: 9 (3,2%) vs. 13 (4,6%).

Diskussion: Erwartungsgemäß kommt es unter TT hochsignifikant häufiger zu Blutungskomplikationen als unter DT. Das überraschende und scheinbar paradoxe Ergebnis der WOEST-Studie ist jedoch, dass thrombotische und thrombembolische Ereignisse in den beiden Gruppen nicht differierten, in der DT-Gruppe sogar tendenziell seltener auftraten als in der TT-Gruppe. Die „goldene Regel“, dass unter gerinnungshemmender Therapie die Blutungsraten mit dem Thromboserisiko negativ korrelieren, wurde hier nicht bestätigt. Die Autoren spekulieren, dass bei einer sehr wirksamen Thrombinhemmung durch VKA plus einer ADP-Rezeptor-Hemmung durch Clopidogrel die Wirksamkeit einer zusätzlichen Hemmung der Zyklooxygenase durch ASS möglicherweise vermindert wird. Die Ergebnisse dieser (dafür allerdings nicht gewerteten) Studie unterstützen nach Ansicht der Autoren die Hypothese, dass bei bestehender Einstellung mit VKA die Einnahme von ASS – zusätzlich zu Clopidogrel – nach einer Stent-Implantation nicht erforderlich ist. In einem Editorial in derselben Ausgabe (3) wird allerdings aus verschiedenen Gründen vor einer Änderung der gängigen Praxis gewarnt.

Die WOEST-Studie wirft zunächst mehr Fragen auf, als sie beantwortet. Die beiden anderen Alternativen zur TP, nämlich Absetzen der VKA oder Weglassen von Clopidogrel sind wegen erhöhter Thromboseraten offenbar keine Option, wie frühere Studien ergeben haben (4). Es bleibt abzuwarten, ob also ASS seine derzeit zentrale Rolle in der (katheterinterventionellen) Behandlung der KHK verlieren wird.

Fazit: Ergebnisse der aktuellen WOEST-Studie weisen darauf hin, dass nach Implantation eines koronaren Stents bei Patienten unter oraler Dauerantikoagulation eine zusätzliche Thrombozytenhemmung mit Clopidogrel allein möglicherweise sicherer und effizienter ist, als die übliche duale Thrombozytenhemmung mit ASS plus Clopidogrel. Derzeit ist eine Änderung der aktuellen und Leitlinien-konformen Praxis mit sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung nicht angebracht. Falls es klinisch notwendig ist, einen Wirkstoff abzusetzen, z.B. bei sehr hohem Blutungsrisiko oder bei Blutung unter „Triple-Therapie“, ist es in Anbetracht dieser Ergebnisse möglicherweise günstiger, ASS abzusetzen als Clopidogrel oder den Vitamin-K-Antagonisten.

Literatur

1. AMB 2012, **46**, 17. [Link zur Quelle](#)
2. Dewilde, W.J., et al. (WOEST = **W**hat is the **O**ptimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary **S**tent **T**ing): Lancet 2013, **381**, 1107. [Link zur Quelle](#)
3. Fox, K.A.: Lancet 2013, **381**, 1080. [Link zur Quelle](#)
4. Ruiz-Nodar, J.M., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2008, **51**, 818. [Link zur Quelle](#)
5. Karjalainen, P.P., et al.: Eur. Heart J. 2007, **28**, 726. [Link zur Quelle](#)