

# Weniger kardiovaskuläre Ereignisse durch duale Plättchenhemmung

Die Ergebnisse der CHARISMA-Studie wurden auf dem ACC in Atlanta vorgestellt

Auch die CHARISMA-Studie bestätigt, dass sich die Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit symptomatischen atherothrombotischen Erkrankungen gegenüber einer ASS-Monotherapie signifikant reduzieren lässt. Zur Primärprävention kann die Kombinationstherapie allerdings nicht empfohlen werden, wie die Studienverantwortlichen bei der Vorstellung der aktuellen CHARISMA-Daten bei der 55. Jahrestagung des American College of Cardiology im März 2006 in Atlanta betonten.

---

CLAUDIA REINKE

---

## Atherothrombose – weit verbreitet und häufig tödlich

Die Atherothrombose ist eine lange Zeit asymptomatisch verlaufende diffuse Gefässerkrankung, die sich in koronaren, zerebralen und peripheren Strombahnen manifestiert und akute lebensbedrohliche ischämische Ereignisse auslösen kann. Die thrombotischen Gerinnsel, die nach Rupturen atherosklerotischer Plaques entstehen, können den teilweisen

oder vollständigen Verschluss arterieller Gefäße zur Folge haben und zu Myokardinfarkt, Schlaganfall oder zu einem akuten Beinarterienverschluss führen. Aufgrund des systemischen Charakters der Atherothrombose sollten koronare, zerebrale oder periphere Gefässerkrankungen und ihre Komplikationen jedoch nie isoliert betrachtet werden. Viele Patienten weisen gleichzeitig Veränderungen in mehreren arteriellen Gefäßen auf – das Risiko für weitere atherothrombotische Ereignisse erhöht sich dadurch um ein Mehrfaches.

---

## Die Atherothrombose im Fokus des REACH-Registers

Erneut bestätigt wurde das Gefährdungspotenzial atherothrombotischer Gefässerkrankungen durch die Einjahresdaten

des REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)-Registers, die der Kardiologe Professor Philippe G. Steg, Paris, bei der 55. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) im März 2006 in Atlanta vorstellte. Demnach haben auch Patienten mit stabiler Atherothrombose ein selbst für die Studienleiter überraschend hohes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse mit Todesfolge. Innerhalb eines Jahres stirbt einer von acht Patienten, erleidet einen Herzinfarkt oder Schlaganfall oder wird wegen akuter atherothrombotischer Kom-

**«Die Atherothrombose muss als systemische Erkrankung angesehen werden!»**

Professor Philippe G. Steg

plikationen hospitalisiert. Patienten, bei denen mehrere Gefäßregionen betroffen sind, haben ein entsprechend höheres Risikopotenzial (siehe *Abbildung*). Nach der einjährigen Follow-up-Periode verzeichneten die Studienleiter in der gesamten Patientenpopulation schwer wiegende kardiovaskuläre Ereignisse mit einer Häufigkeit von 13 Prozent. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen (pAVK) bei einer Ereignisrate von 22 Prozent ein wesentlich höheres kardiovaskuläres Risiko tragen als Patienten mit bekannter Atherothrombose der Koronar- oder Zerebralgefäße (13%). Patienten, die zwar noch keine klinisch manifeste Atherothrombose, aber mehr als drei Risikofaktoren aufweisen (Diabetes, Bluthochdruck, hohes LDL bei niedrigen HDL-Werten und Rauchen), haben

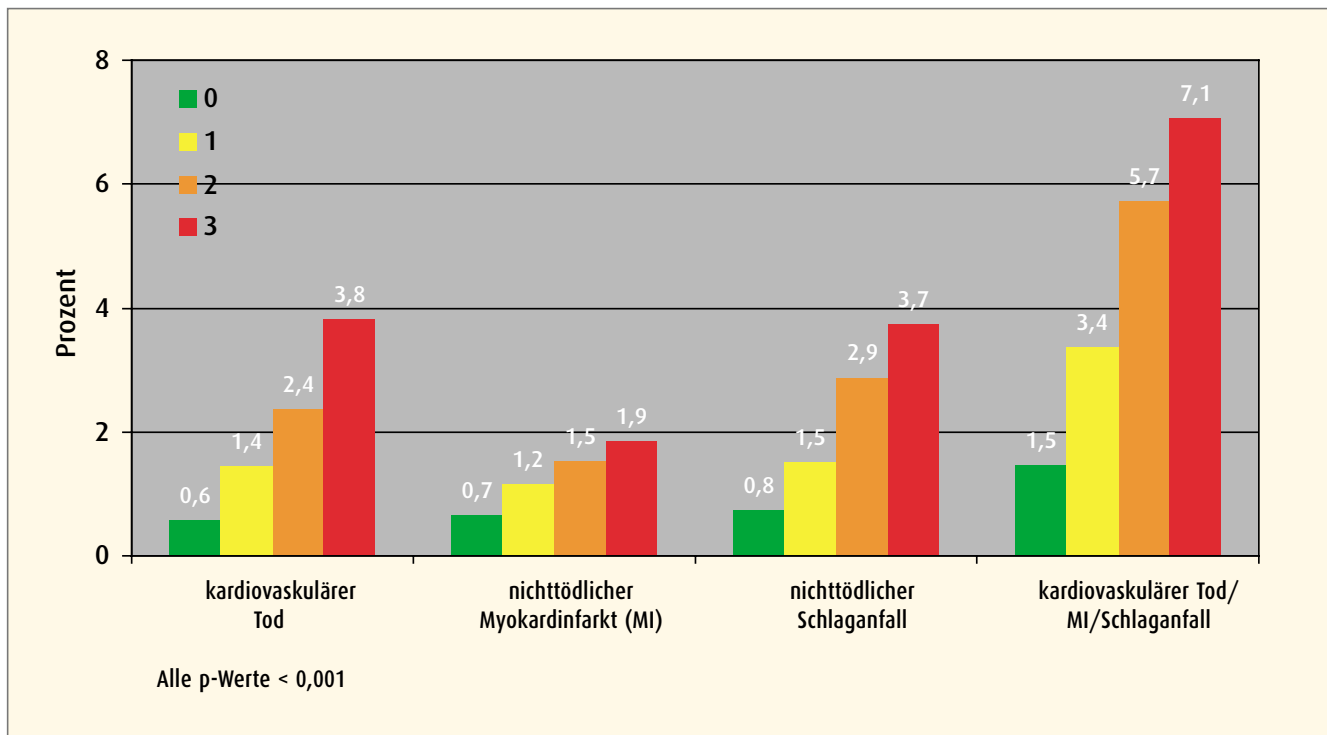


Abbildung: 1-Jahres-Ereignisraten in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Gefässregionen

immer noch ein 5-prozentiges Risiko. Steg hält diese Ereignisraten bei Patienten mit stabiler Atherothrombose, die zudem nach herkömmlichen Therapiekriterien behandelt werden, für relativ hoch. Die wichtigste Schlussfolgerung aus den REACH-Daten sieht Steg jedoch in der Erkenntnis, dass «die Atherothrombose nie als isoliertes kardiales, neurologisches oder vaskuläres Geschehen interpretiert werden darf, sondern als eine globale systemische Erkrankung angesehen werden muss»!

Das REACH-Register umfasst derzeit Daten von mehr als 68 000 Patienten aus 5473 Hausarztpraxen in 44 Ländern. Damit handelt es sich hier um die bis anhin grösste globale und geografisch umfassendste Datenerhebung zu Risikoprofil und Häufigkeit atherothrombotischer Erkrankungen bei ambulanten, mehrheitlich allgemeinmedizinisch versorgten Patienten.

### Plättchenhemmer – wirksamstes Therapieprinzip für Gefässkrankte

Bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall und arterieller Verschlusskrankheit in den Beinen ist es notwendig, durch Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zur Sekundärprävention weiteren kardiovaskulären Er-

eignissen entgegenzuwirken. Neben ASS hat sich für diese Indikation in den letzten Jahren auch der Einsatz von Clopidogrel bewährt, für das eine umfangreiche evidenzbasierte Datenlage existiert. So zeigte Clopidogrel zum Beispiel in der CAPRIE-Studie (1997) – im direkten Vergleich mit ASS – einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil (RRR = 8,7%;  $p = 0,043$ ) bei der Reduktion sekundärer kardiovaskulärer Ereignisse, wie ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt oder vaskulär bedingter Tod. Darüber hinaus zeigte die 2002 publizierte CURE-Studie, in der erstmals die Effizienz einer dualen Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel gegen ASS plus Placebo bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht wurde, eine überlegene, statistisch signifikante Risikoreduktion durch die Kombinationsbehandlung (RRR = 20%;  $p < 0,001$ ) gegenüber der ASS-Monotherapie. Vergleichbar positive Daten zeigte die Kombination auch bei perkutaner Koronarintervention mit Stent-Implantation.

### CHARISMA: Fehlende Signifikanz beim primären kombinierten Endpunkt

Ziel der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and

Avoidance) war es, den Nutzen einer dualen Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS bei einer breiten Patientengruppe mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu untersuchen. In die internationale randomisierte Doppelblindstudie wurden über 15 000 Patienten eingeschlossen. Der grösste Teil dieser Patienten ( $n = 12 153$ ) hatte bereits klinisch manifeste atherothrombotische Gefässerkrankungen (dokumentierte zerebrovaskuläre Ereignisse, Koronarerkrankungen bzw. symptomatische pAVK); die übrigen 3284 Patienten hatten dagegen erst multiple kardiovaskuläre Risikofaktoren ohne klinische Symptomatik. Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine antithrombotische Kombitherapie mit Clopidogrel (75 mg/Tag) und niedrigdosiertem ASS (75 bis 162 mg/Tag) oder ASS plus Placebo. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfällen oder kardiovaskulären Todesfällen definiert. Wie Professor Deepak Bhatt von der Cleveland Clinic Foundation berichtete, trat nach etwa 28 Monaten bei 7,3 Prozent der ausschliesslich mit ASS behandelten Patientengruppe eines dieser Ereignisse auf. Der Anteil kardiovaskulärer Komplikationen nahm dagegen im Clopidogrel-Arm mit 6,8 Prozent nur geringfügig ab (der Unterschied erreichte nicht das Signifi-

kanzniveau); gleichzeitig zeigte sich in der Verumgruppe ein Anstieg schwerer Blutungen (1,7% versus 1,3%). Beim sekundären Endpunkt, der das zusätzliche Kriterium der Hospitalisierung beinhaltete, reduzierte sich allerdings die Rate der Patienten, die wegen akuter kardiovaskulärer Komplikationen stationär behandelt werden mussten, in der kombiniert behandelten Gruppe signifikant von 17,9 auf 16,7 Prozent (RRR = 0,92;  $p = 0,04$ ).

---

### **Positive Effekte der Kombinationstherapie in der Sekundärprävention**

Wie Bhatt bemerkte, lohnt sich in diesem Falle ein genauer Blick auf die Subgruppenanalyse. Werden nur die 12 153 symptomatischen Patienten mit klinisch manifesten Gefässerkrankungen in die Auswertung einbezogen, so zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie: Die zusätzliche Gabe

von Clopidogrel reduzierte die Rate der kardiovaskulären Todesfälle, Myokardinfarkte oder Schlaganfälle signifikant von 7,9 Prozent (in der Placebogruppe) auf 6,9 Prozent (RRR = 0,88;  $p = 0,046$ ). Werden bei der Auswertung dagegen nur die 3284 asymptomatischen Patienten berücksichtigt, so lässt sich unter der Kombinationstherapie bei diesem Kollektiv sogar ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse beobachten.

---

### **Duale Plättchentherapie nicht zur Primärprävention geeignet**

Während die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS nach Myokardinfarkten, Schlaganfall oder bestehender peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei Herzkatheterkomplikationen fest etabliert und weiterhin sinnvoll sei, so Bhatt, solle dagegen auf die breite langfristige Anwendung dieser Kombinationstherapie in der Primärpräven-

tion, also bei Patienten ohne klinisch manifeste Gefässerkrankung, verzichtet werden. Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, um die physiologischen Hintergründe dieses Phänomens zu verstehen. ■

#### Quellen:

The Main Results of the Charisma-Trial; Session ACC.06 Late-Breaking Clinical Trials; Atlanta, 12. März 2006.

Bhatt, DL, KAA Fox et al.: Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombosis events; N Engl J Med 2006; 354.

*Medsciences*

*Dr. Claudia Reinke*

*Schützenmattstrasse 1, 4051 Basel*

*Tel. 061-263 25 35*

*Fax 061-263 25 36*

*E-Mail: [claudia.reinke@medsciences.ch](mailto:claudia.reinke@medsciences.ch)*

#### Interessenlage:

Der Besuch des ACC in Atlanta wurde der Autorin durch Sanofi-Aventis ermöglicht.

Die Firma nahm keinen Einfluss auf den Inhalt des Artikels.

---