

Instabile Angina pectoris

Doppelte Aggregationshemmung hält besser

STOCKHOLM – Ein neues Kapitel in der Therapie akuter koronarer Ereignisse wurde am Kongress der European Society of Cardiology aufgeschlagen. Die Evidenz der CURE- und der PCI-CURE-Studie ist bei über 12 000 beteiligten Patienten glasklar gegeben: Die früh begonnene und über ein Jahr fortgeführte Gabe von Clopidogrel zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS verbessert die Prognose bei instabiler Angina pectoris markant.

Trotz der bereits schon vorhandenen Möglichkeiten, bei koronarer Herzkrankheit die „wütenden Plättchen“ in den Griff zu bekommen und damit die Zahl der akuten koronaren Ereignisse zu senken, liess die Behandlung bisher immer noch Spielraum für Verbesserungen, meinte **Professor Dr. K. Fox**, Universität Edinburgh, am 23. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie. Bekannt ist bereits seit der CAPRIE-Studie, dass Clopidogrel (Plavix®) bei akuten Koronarsyndromen noch effektiver als Acetylsalicylsäure wirkt.

Die CURE-Studie untersuchte nun, ob es nicht gemeinsam noch besser geht, und das ist tatsächlich der Fall. Clopidogrel, zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Elevation gegeben, brachte eine signifikante relative Risikoverminderung um weitere 20%.

Die Kombination des ADP-Rezeptorantagonisten mit dem Cyclooxygenasehemmer erscheint sinnvoll unter der Vorstellung, dass über zwei Angriffspunkte die Thrombozytenaggregation gehemmt wird und damit ausgeprägter sein muss als die alleinige Ausschaltung eines der beiden Angriffspunkte.

Früh starten und dann dabei bleiben

Um diesen therapeutischen Gewinn einzufahren, sind indessen zwei Faktoren wichtig: zum einen der frühe Therapiebeginn. In der CURE-Studie erhielten die Patienten den ADP-Rezeptorantagonisten bereits in der Notaufnahme, zunächst in einer Sättigungsdosis von 300 mg und dann in einer täglichen Erhaltungsdosis von 75 mg.



Professor Dr. Salim Yusuf

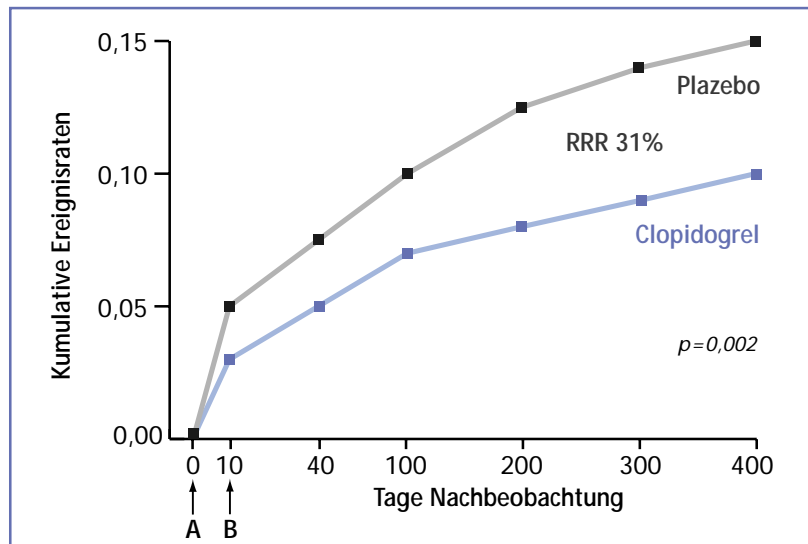
Zum anderen geht es nicht ohne die längerfristige Gabe, in diesem Fall bis 12 Monate. Bei dieser prolongierten Einnahme bestand das Studienziel auch darin, die Sicherheit zu beurteilen.

Professor Dr. Salim Yusuf, McMaster Universität in Hamilton, Kanada, einer der Köpfe der Studie, äusserte sich klar über das einzugehende Risiko unerwünschter Wirkungen: Einer Verminderung

Alle Subgruppen profitieren. Weniger Infarkte, weniger Zweiteingriffe

In der PCI-CURE-Studie (2658 Patienten der CURE-Studie, die sich einer Koronarangioplastie unterzogen) halbierte sich die Zahl an Non-Q-Infarkten durch frühzeitige und langfristige Clopidogrelgabe nach perkutaner Koronarintervention. Signifikant reduzierte sich auch die Zahl der schwerwiegenden Komplikationen wie Herzinfarkt (von 3,8 auf 2,1% innerhalb von 30 Tagen, von 6,4 auf 4,5% bis zum Ende der Nachbeobachtung = 12 Monate nach PCI) und die Häufigkeit dringend notwendiger Revaskularisierungen (von 2,8 auf 1,9% innerhalb von 30 Tagen, von 17,1% auf 14,1% innerhalb von 12 Monaten).

Professor Dr. C. P. Cannon wies darauf hin, dass dieser Erfolg in allen Subgruppen herauskam, also bei jüngeren wie älteren Patienten, bei Hochrisikopatienten bei geringerem Risiko, bei sehr früh durchgeführter Angioplastie ebenso wie bei etwas verzögerter Intervention. **Professor Dr. Rupprecht**, Universität Mainz, fügte dem als Vorteil noch die einfache Anwendung hinzu. Insgesamt sind sich die Experten einig, dass die höhere Erfolgsrate durch ein etwas höheres Blutungsrisiko erkauft werden muss, dass indessen bei der Nutzen-Risiko-Analyse die Waage deutlich zugunsten des gewonnenen Therapieerfolges ausschlägt.



Kumulative Ereignisraten (Kaplan-Meier) für kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende des Follow-ups. Untersucht wurde die Wirkung der frühzeitigen und auf 12 Monate ausgedehnten Clopidogrel-Gabe bei perkutaner Angioplastie (n = 2658).

des Erkrankungsrisikos von 20% steht wie zu erwarten ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber. In der Plazebogruppe betrug es 2,7%, in der Studiengruppe 3,7%, die lebensbedrohlichen Blutungen und die Hirnblutungen waren aber nicht erhöht.

Nützlich bei perkutaner Angioplastie

Ist bei instabiler Angina pectoris dem Patienten besser mit einem konservativen oder mit einem interventionellen Vorgehen geholfen? **Professor Dr. C. Bouters**, Universität Lille, erinnerte daran, dass die jüngsten Studien zu dieser Frage der Intervention den Vorzug gaben. Dass die Waage zugunsten der Angioplastie ausschlug, ist sicherlich aber auch ein Effekt der flankierenden konservativen Behandlung, an der Clopidogrel einen wesentlichen Anteil hat. Es wurde üblicherweise 30 Tage nach Stentimplantation, Ballondilatation usw. verordnet.

Das Heilen einer unstablen Plaque beansprucht aber angioskopischen Untersuchungen zufolge doch eine längere Zeit. Da liegt es nahe, dass auch die aggregationshemmende Behandlung länger ausgedehnt werden sollte.

Hand in Hand für eine gesteigerte Effektivität

Da die 30-tägige Gabe von Thienopyridinen nach perkutaner kardialer Intervention (PCI) bereits wissenschaftlich abgesichert ist, liessen sich die Autoren der CURE-Substudie, der PCI-CURE-Studie, ein besonderes Design einfallen. Patienten mit akutem koronarem

Ereignis ohne ST-Anhebung erhielten bereits sehr früh, auf jeden Fall bereits bis zu Tagen vor der Intervention, Clopidogrel (Sättigungsdosis von 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg wie in der CURE-Studie). Die übrige Behandlung entsprach dem Stand der Kunst. Niedermolekulare Heparine wurden weder in der Vergleichs- noch in der Studiengruppe ausgeschlossen und in beiden Gruppen gleich häufig verwendet.

Randomisiert erhielten die Patienten zur Standardtherapie hinzu entweder das Verum oder Plazebogruppe, und zwar bis zum Eingriff. In der 30-Tage-Phase danach konnten alle Patienten ein Thienopyridin erhalten. Erst nach dieser Phase wurden die beiden Studienarme wieder auseinander geflochten und die Patienten erhielten erneut Plazebogruppe versus Clopidogrel. Dreh- und Angelpunkt war die auf 12 Monate fortgesetzte Behandlung nach diesem Schema.

Die Überraschung: Bereits nach wenigen Stunden liefen die beiden Kurven der Plazebogruppe und der Verum-Gruppe auseinander, also ein sehr früher positiver Effekt für die Studiengruppe. Über den gesamten Untersuchungsverlauf drifteten die beiden Kurven immer weiter auseinander, sodass ganz klar ein positiver Effekt auch für die Langzeitbehandlung gegeben ist (Grafik). Der globale Nutzen betrug 31%.

Blutungsrisiko im vertretbaren Rahmen

Bei längerer Behandlungsdauer tritt der Aspekt Sicherheit noch mehr in den Vordergrund. **Professor**

Wichtig für die Praxis

Die bisher grösste Studie zur aggregationshemmenden Behandlung bei akuten Koronarsyndromen wird kaum spurlos an den neuen Behandlungsrichtlinien vorbeigehen.

Für die Praxis bedeuten die Resultate: Bei einem Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Non-Q-Myokardinfarkt sollte nicht nur umgehend Acetylsalicylsäure, sondern auch Clopidogrel in Sättigungsdosis (300 mg oral) gegeben werden. Das ist damit begründet, dass bereits nach wenigen Stunden ein signifikanter Benefit der früh behandelten Patienten sichtbar war. Legen Sie damit so früh wie irgend möglich los, empfehlen die Professoren Dr. S. Mehta und Dr. S. Yusuf.

Weiterhin sollte die kombinierte Behandlung Plavix®/ASS deutlich länger als die bisherigen 30 Tage nach Stent, Dilatation usw. beibehalten werden, da sich in der PCI-CURE-Studie noch signifikante Vorteile bei Behandlung über 12 Monate ergaben.

Zum Kostenaspekt äusserte sich Professor Dr. S. Yusuf in Stockholm eindeutig: Die zusätzliche Gabe des ADP-Antagonisten sei über die gesamte Behandlungsdauer kostenneutral. Die Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren konnte reduziert werden, die Hospitalisationen wegen koronarer Ereignisse werden vermindert.

Die sonstige Standardtherapie ändert sich dadurch nicht explizit, also weder die eingesetzte ASS-Dosis (75 bis 325 mg täglich in der PCI-CURE-Studie) noch die eventuell notwendige Gabe von LMW-Heparin, GPIIb/IIIa-Inhibitoren, Statinen, ACE-Hemmern, Betablockern, Calciumantagonisten usw.

Dr. Shamir Mehta als Vertreter der Studiengruppe nannte konkrete Zahlen, um sich ein Bild zu machen. Für ein Land wie Deutschland mit 300 000 geschätzten Interventionen jährlich können durch die früh einsetzende und über ein Jahr fortgeführte Clopidogrel-Behandlung etwa 10 000 Ereignisse verhindert werden (Risikoreduktion um 31%). Pro 1000 Patienten werden 27 zusätzliche Ereignisse verhindert, bei allerdings 6 zusätzlich gegebenen Blutkonserven. Ein deutliches Ausschlagen der Nutzen-Risiko-Waage zugunsten des Nutzens.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Sanofi-Synthelabo
Redaktion: Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Gisela Koller
Produktion: Patricia Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.