

## Ergebnisse der CURE-Studie

# Grosser Fortschritt beim akuten Koronarsyndrom

**ORLANDO – Bei instabiler Angina pectoris oder einem Non-Q-Wave-Infarkt lässt sich das Risiko für einen Infarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingten Tod nochmals um etwa ein Fünftel reduzieren, wenn zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin noch der Thrombozytenfunktionshemmer Clopidogrel eingenommen wird.**

Dies ist das Ergebnis derjenigen Studie, deren Präsentation beim diesjährigen Kongress des American College of Cardiology (ACC) wohl das meiste Aufsehen erregt hat. CURE\* war mit 12 562 Teilnehmern aus 28 Ländern die bislang grösste plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei



Prof. Dr. Salim Yusuf

dogrel waren es nur 9,28 %, was einer relativen Risikoreduktion von 20 % entspricht und mit einem p-Wert von 0,00005 hochsignifikant ist (Abbildung).

Clopidogrel entfaltet seine schützende Wirkung sehr rasch: Die 20%ige Risikoabnahme war bereits am allerersten Therapietag festzustellen. Nimmt man noch die schweren Ischämien hinzu, war am ersten Tag sogar bereits eine signifikante 33%ige relative Risikoreduktion festzustellen (149 versus 100 Ereignisse). Schon nach

zwei Stunden begannen sich die Kaplan-Meier-Kurven für den primären kombinierten Endpunkt zu trennen.

### Nutzen überwiegt

Ganz besonders profitierten diejenigen 2246 Patienten, die bereits eine Revaskularisierung hinter sich hatten, bei ihnen senkte Clopidogrel die Ereignisrate sogar von 14,6 auf 8,4 %, also relativ um 45 %. Etwa 4500 Patienten mussten sich nach der Randomisierung einer Revaskularisierung unterziehen – auch in dieser Gruppe war der Benefit durch Clopidogrel ähnlich hoch: Die Ereignisrate wurde um 19 % reduziert.

Diese Senkung kardiovaskulärer Ereignisse geht auf Kosten eines leicht erhöhten Blutungsrisikos. Die Anzahl schwerer Blutungen nahm unter Clopidogrel gegenüber Placebo von 2,7 auf

### Langfristiger Schutz auch nach der akuten Phase

Die Kombination von Clopidogrel und ASS hat eine besonders ausgeprägte antithrombotische Potenz. Mit der Einnahme von nur zwei Tabletten täglich wird ein effektiver Schutz vor den Folgen der Atherothrombose auch nach der akuten Phase erreicht.

Instabile Angina pectoris und Non-Q-Wave-Infarkt sind klassische Folgen der Atherothrombose. Ist eine atheromatöse Plaque erst einmal instabil geworden, rupturiert sie leicht. Es entsteht eine Thrombose und als Folge eine instabile Angina, ein Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gefährdung von Patienten mit instabiler Angina ist hoch: 6 bis 8 % entwickeln in der akuten Phase einen Infarkt oder sterben an einer kardiovaskulären Ursache. Auch in den zwei folgenden Jahren bleibt das Risiko für derartige Ereignisse mit 6 bis 8 % jährlich noch sehr hoch, erläuterte Dr. Shamir R. Mehta, Mc Master University, Hamilton, Kanada.

Weil Clopidogrel über einen anderen Wirkansatz als ASS plättchenhemmend wirkt, ergänzen sich die antithrombotischen Effekte beider Substanzen. Mit der Kombination lässt sich daher ein besonders effektiver Schutz vor atherothrombotischen Ereignissen erreichen, dies hat sich bereits in der interventionellen Kardiologie gezeigt: Bei Stentimplantationen ist die kombinierte Gabe von Clopidogrel und ASS schon lange Standard. Weil beide Substanzen einmal täglich oral gegeben werden, ist eine langfristige Behandlung möglich, in der auch noch der Bereich des erhöhten Risikos in den Monaten nach der akuten Phase eines Koronarsyndroms abgedeckt werden kann, so der kanadische Wissenschaftler. Als weitere Vorteile von Clopidogrel nannte er die geringe Nebenwirkungsrate und den schnellen Wirkeintritt durch die Gabe der Aufsattdosis.

3,6 % zu. Die Zahl geringfügiger Blutungen stieg durch Zugabe von Clopidogrel von 8,6 auf 15,6 % an. Tödliche Blutungen, intrakranielle Blutungen oder Blutungen, die ein operatives Eingreifen erforderlich machten, traten jedoch unter der Kombination nicht häufiger auf als unter ASS allein.

Nach Angaben von Prof. Yusuf kämen jährlich in den USA etwa zwei Millionen Patienten für eine derartige Behandlung mit Clopidogrel in Frage. Bei einer Therapiedauer von neun Mo-

naten liessen sich dadurch etwa 50 000 grössere kardiovaskuläre Ereignisse pro Jahr vermeiden. Pro 1000 Behandelten könnten somit 28 schwere Ereignisse (bei 23 Patienten) verhindert werden. Dabei wäre mit sechs Blutungskomplikationen zu rechnen. Somit überwiegt eindeutig der Nutzen durch Verhinderung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse das Blutungsrisiko.

\* Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events

## Die Konsequenzen von CURE für die Praxis

# Ein neuer Standard in der konservativen Therapie

Interview mit Professor Dr. Hans-Jürgen Rupprecht, Universität Mainz

**ORLANDO – Nach der CURE-Studie ist die Kombination von Clopidogrel und ASS eindeutig der neue Standard für die konservative Behandlung der instabilen Angina und des Non-Q-Wave-Infarktes, meint Professor Dr. Hans-Jürgen Rupprecht, Universität Mainz, der nationale Koordinator der CURE-Studie für Deutschland. Nach den positiven Ergebnissen der CURE-Studie empfiehlt er die mittlere Therapiedauer von neun Monaten für die Praxis.**

**?** Wo sehen Sie den zukünftigen Stellenwert von Clopidogrel und ASS?

Prof. Rupprecht: Nach den jetzt vorliegenden Daten würde ich sagen, dass die Kombination von Clopidogrel und ASS zum neuen Standard bei der konservativen Behandlung der instabilen Angina pectoris und des Non-Q-Wave-Infarktes werden wird. Bei Hochrisikopatienten muss natürlich frühzeitig eine Intervention in Betracht gezogen werden. Auch nach der Revaskularisierung wird

die Therapie mit Clopidogrel und ASS dann fortgeführt.

**?** Und wo bleiben die GPIIb/IIIa-Rezeptorenblocker?

Prof. Rupprecht: Primär sehe ich bei der konservativen Stabilisierung keinen Platz mehr für die GPIIb/IIIa-Inhibitoren – da ist die Datenlage für die Kombination aus Clopidogrel und ASS doch deutlich besser.

Die Empfehlung der amerikanischen Fachgesellschaften, die GPIIb/IIIa-Blocker bei diesen Patienten grosszügig einzusetzen, muss in der Praxis wohl überdacht werden. Wir haben bereits seit der Präsentation der Ergebnisse von GUSTO-IV im letzten Jahr (Anm. der Red.: Damals liess sich bei Patienten, die nicht interventionell behandelt wurden, kein Vorteil der Gabe von Abciximab zeigen.) diese Substanzen fast ausschliesslich nur noch im Katheterlabor eingesetzt.

In der Gruppe der konservativ Behandelten ist die Kombination von Clopidogrel und ASS der Gabe von einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorenblocker und ASS zumindest gleichwertig – wenn nicht überlegen. Betrachtet man die Studien mit GPIIb/IIIa-Blockern, so wurde mit diesen Substanzen lediglich eine relative Risikoreduktion um 8 bis 9 % erreicht, im Vergleich zu 20 % in der



Prof. Dr. Hans-Jürgen Rupprecht

CURE-Studie. Ich denke, die GPIIb/IIIa-Rezeptorenblocker werden ihren Platz eher in der interventionellen Kardiologie finden – also nur bei Hochrisikopatienten, bei denen zusätzlich eine Revaskularisierung vorgenommen wird.

**?** Woran erkennt man Hochrisikopatienten?

Prof. Rupprecht: Etwa 50 bis 60 % gehören zu dieser Gruppe. Etwa diejenigen mit positivem Enzym- oder Troponinnachweis sowie Patienten mit klaren Ischämienachweisen im EKG, Patienten mit refraktärer Angina, die also auch unter maximaler Therapie weiterhin Beschwerden haben, und solche, die hämodynamisch oder elektrisch instabil werden, also mit dem Kreislauf einbrechen oder maligne Arrhythmien entwickeln. Das sind die Risikogruppen, die sicher für eine frühzeitige Revaskularisierung und damit auch für die GPIIb/IIIa-Rezeptorenblocker weiterhin in Betracht kommen.

**?** Ist die Dreifach-Kombination dann auch sicher – vor dem Hintergrund, dass es bereits unter der Kombination von Clopidogrel, ASS und Heparin zu einem leichten Anstieg von Blutungen kommt?

Prof. Rupprecht: Da hätte ich keine Bedenken. Schliesslich verwenden wir Clopidogrel und ASS schon jahrelang gemeinsam mit den GPIIb/IIIa-Inhibitoren – nämlich nach Stentimplantation. Wir haben also umfangreiche Erfahrungen mit dieser Kombination, sie hat sich bewährt und auch als sicher erwiesen.

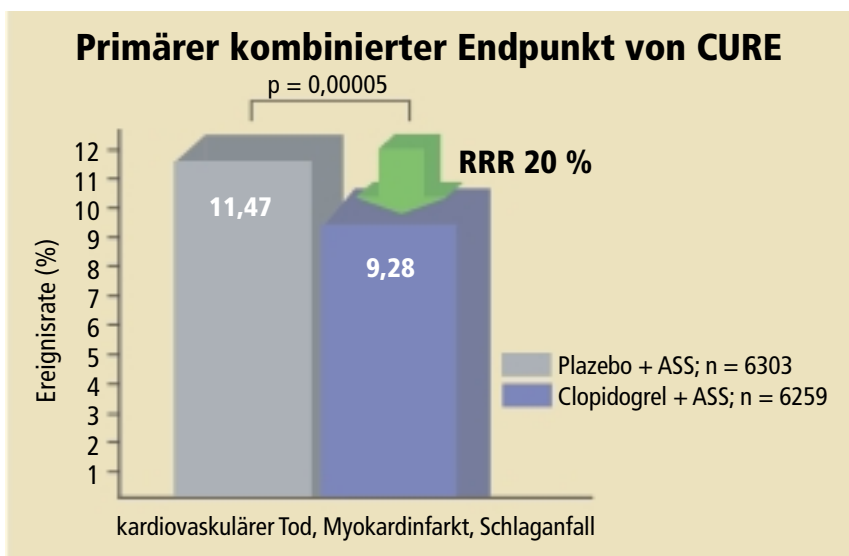
**?** Der Benefit der Therapie setzt relativ früh ein: Schon am ersten Tag wird der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt, Schlaganfall und refraktärer Ischämie um 33 % gesenkt. Kann die Therapie nach einigen Tagen enden, oder muss unbedingt neun Monate weiter behandelt werden?

Prof. Rupprecht: Zwar beginnen die Kurven schon in den ersten zwei Stunden auseinander zu gehen, aber auch noch nach 30 Tagen entfernen sie sich voneinander, bis zu diesem Zeitpunkt ist der Benefit also noch nicht voll ausgeschöpft. Aus der Studie lässt sich schliessen, dass für eine Therapiedauer bis zu zwölf Monaten ein Benefit zu erwarten ist. Die positiven Ergebnisse der CURE-Studie beruhen auf einer mittleren Beobachtungsdauer von neun Monaten, so dass ich diesen Therapiezeitraum empfehlen möchte.

instabiler Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Infarkt. Das Resultat der Untersuchung ist nach Einschätzung von Studienleiter Professor Dr. Salim Yusuf, McMaster University, Hamilton, Ontario, „seit der Einführung von ASS in die Standardtherapie der wahrscheinlich grösste Fortschritt für Patienten mit akutem Koronarsyndrom“.

Die CURE-Studienteilnehmer erhielten alle die „bestmögliche“ Standardtherapie, die ASS in einer Dosis von 75 bis 325 mg täglich beinhaltete. Randomisiert wurden sie dann entweder zusätzlich mit Clopidogrel – zunächst 300 mg als Aufsattdosis in den ersten 24 Stunden, dann täglich eine Tablette à 75 mg – oder Placebo behandelt. Die Therapiedauer lag zwischen drei und zwölf Monaten, im Mittel wurden neun Monate erreicht.

Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination aus kardiovaskulär bedingten Todesfällen, Myokardinfarkten oder Schlaganfällen. 11,47 % der Patienten in der Placebogruppe erreichten diesen Endpunkt, unter Clopi-



Relative Risikoreduktion (RRR) für den primären kombinierten Endpunkt: kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkte und Schlaganfälle durch die Kombination Clopidogrel und ASS bzw. Placebo und ASS.

Idee und Konzeption:  
 Inter Medical  
 Kommunikationsgesellschaft mbH  
 Urs-Graf-Strasse 9, CH-4020 Basel  
 Verantwortlich: Klaus Kietzmann, Alice Schmelz  
 Redaktion: Sonja Böhm  
 Unterstützt von:  
 Sanofi-Synthelabo und Bristol-Myers Squibb  
 2844 MT-CH 37/2001  
 ©Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.