



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Pressetext DGK 04/2006

CHARISMA-Studie (duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS)

Statement von Prof. Dr. Harald Darius / Berlin

Die Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure (ASS) für die Prävention neuer kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse nach einmalig aufgetretenen atherothrombotischen Manifestationen wie Herzinfarkt oder ischämischer Schlaganfall ist nur gering. Man geht davon aus, dass eine Risikoreduktion von circa 20 Prozent erreicht werden kann, also jedes fünfte Rezidivereignis verhindert wird. In der CAPRIE-Studie konnte die überlegene Wirksamkeit des Clopidogrel bei Patienten nach atherothrombotischen Ereignissen im Vergleich zu ASS nachgewiesen werden. Bei Patienten mit besonders hohem Risiko wie dem akuten Koronarsyndrom, dem akutem ST-Hebungsinfarkt oder einem ST-Hebungsinfarkt mit Lyse-Therapie sowie bei Patienten nach Stent-Implantationen hat sich die Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus ASS als hoch effektiv erwiesen und zu einer weiteren signifikanten Risikoreduktion im Vergleich zur alleinigen Therapie mit ASS geführt. Die Ausgangshypothese der CHARISMA-Studie war, dass die Kombinationstherapie Clopidogrel und ASS bei Patienten nach atherothrombotischen Ereignissen mit niedrigem bis mittlerem Risiko sowie bei Patienten mit Risikofaktoren wirksamer als die alleinige Therapie mit ASS ist.

Insgesamt wurden 15.603 Patienten älter als 45 Jahre rekrutiert und mit ASS 75 - 162 mg pro Tag als Teil der Basistherapie behandelt und erhielten zusätzlich Clopidogrel 75 mg pro Tag oder Placebo. Dabei konnten Patienten mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit, dokumentierter zerebrovaskulärer Erkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingeschlossen werden. Zusätzlich konnten Patienten rekrutiert werden, die eine Kombination aus verschiedenen Risikofaktoren hatten, die das atherothrombotische Ereignisrisiko der Patienten erhöhten. Als primärer Endpunkt für die statistische Analyse wurde das erste Auftreten der Komponenten eines Kombinationsendpunktes aus Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), Schlaganfall (tödlich oder nicht-tödlich jeglicher Genese) oder des kardiovaskulären Todes einschließlich hämorrhagischer Tod gewertet. Primärer Sicherheitsendpunkt war die Rate an schweren Blutungskomplikationen nach der GUSTO-Definition einschließlich der tödlichen Blutung oder intrakranieller Blutungskomplikationen.

Die Patienten der Clopidogrel-plus-ASS- und der ASS-plus-Placebo-Gruppe waren vergleichbar hinsichtlich mittleren Alter (64 Jahre), Geschlechtsverteilung (ca. 70 % Männer) sowie der Randomisierung aufgrund einer dokumentierten atherothrombotischen Erkrankung (ca. 78 % in beiden Gruppen) sowie multipler

Risikofaktoren (21 %). Die beiden Untersuchungsgruppen waren ebenfalls hinsichtlich der sonstigen demographischen Charakteristika und ihrer medizinischen Anamnese vergleichbar, dies gilt insbesondere im Hinblick auf die abgelaufenen Myokardinfarkte, Schlaganfälle sowie Gefäßinterventionen und die sonstige Begleitmedikation.

Der primäre Endpunkt der Untersuchung zeigte nach einer maximalen Beurteilungsdauer von 30 Monaten keinen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie (6,8 %) gegenüber der Therapie mit Placebo plus ASS. Dies gilt für den primären Endpunkt Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod. Die relative Risikoreduktion betrug 7,1 % ($p = 0,22$). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt beinhaltete neben Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod auch die Hospitalisierungsrate aufgrund einer instabilen Angina, einer TIA oder Revaskularisation. Dieser erste sekundäre Endpunkt war statistisch signifikant unterschiedlich mit 17,9 % für Placebo plus ASS im Vergleich zu 16,7 % für Clopidogrel plus ASS (relative Risikoreduktion 7,7 %; $p = 0,04$). Bei Betrachtung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes zeigt sich, dass bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität und auch der Myokardinfarktrate kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen besteht. Die Inzidenz von nicht-tödlichen Schlaganfällen ist signifikant erniedrigt (1,9 % Clopidogrel plus ASS versus 2,4 % Placebo plus ASS; $p = 0,05$) sowie die Hospitalisierungsrate mit 11,1 versus 12,3 % ($p = 0,02$).

Die Sicherheit der kombinierten Thrombozyteninhibitor-Therapie wurde anhand der GUSTO-Klassifikation für die Einteilung von Blutungskomplikationen beurteilt. Die GUSTO-schweren Blutungskomplikationen waren mit 1,7 Prozent für die Kombinationsgruppe versus 1,3 Prozent für die Placebo-plus-ASS-Gruppe nicht signifikant verschieden ($p = 0,09$). Dies galt sowohl für die fatalen als auch für die primär intrakraniellen Blutungskomplikationen, die keinen signifikanten Unterschied zeigten. Allerdings war die Inzidenz der moderaten Blutungskomplikationen nach dem GUSTO-Schema mit 2,1 % in der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe im Vergleich zu 1,3 % in der Placebo-plus-ASS-Gruppe hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$). Bei der weiteren Subgruppenanalyse konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Patienten mit dokumentierter atherothrombotischer Erkrankung in der Vergangenheit ($n = 12.153$ Patienten) von der Kombinationstherapie signifikant profitierten mit einer relativen Risikoreduktion von zwölf Prozent ($p = 0,046$), wohingegen die Patienten, die ausschließlich aufgrund von Risikofaktoren rekrutiert wurden ($n = 3284$ Patienten) sogar einen Trend zur Risikoerhöhung um relativ 20 Prozent hatten ($p = 0,20$). Bisher nicht ausreichend erklärt ist, dass die Patienten, die aufgrund der Risikofaktoren rekrutiert worden waren, sogar eine Erhöhung der Gesamtmortalität auf 5,4 Prozent in der Clopidogrel-plus-ASS-Gruppe im Vergleich zu 3,8 Prozent in der Placebo-plus-ASS-Gruppe zeigten ($p = 0,04$), die bedingt war durch eine Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität auf 3,9 beziehungsweise 2,2 Prozent ($p = 0,01$).

Die Daten der CHARISMA-Studie zeigen, dass für das gewählte Kollektiv mit niedrigem bis mittlerem Risiko die prinzipielle Anwendung einer Kombinationstherapie aus Clopidogrel plus ASS nicht indiziert ist. Dies gilt besonders für Patienten die ausschließlich Risikofaktoren haben, bei denen sogar eine höhere Ereignisrate festgestellt worden war. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Risiko der Patienten in der CHARISMA-Studie deutlich niedriger

anzusetzen ist als bei den Patienten der CURE- oder auch der CAPRIE-Studie, so dass jetzt ausreichend Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Kombinationstherapie aus Clopidogrel plus ASS nur bei einem entsprechend hohen Ereignisrisiko sinnvoll ist hinsichtlich der Verhinderung neuer atherothrombotischer Ereignisse, die angesichts der erhöhten moderaten Blutungskomplikationsraten für den Patienten einen Nettovorteil erwarten lassen.