

Dipyridamol nach zerebrovaskulärem Ereignis?

r -- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006 (20. Mai); 367: 1665-73

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Markus Häusermann

Kommentar: Heinrich Mattle

Studienziele

In einer randomisierten Multizenterstudie sollte geklärt werden, ob die Kombination von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure (Kombinationspräparat Asasantin®) nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder einem kleinen zerebrovaskulären Insult einen besseren Schutz vor weiteren ischämischen Ereignissen gibt als Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin® u.a.) allein.

Methoden

2'739 Männer und Frauen, welche innerhalb von 6 Monaten nach einem zerebrovaskulären Ereignis in ein Spital eintraten, erhielten nach Zufall entweder ASS allein (30 bis 325 mg täglich) oder ASS plus Dipyridamol (2-mal 200 mg täglich). Für die Behandelten und ihre Betreuenden war die Gruppenzuteilung ersichtlich, nicht aber für das Komitee, welches die Endpunkte beurteilte. Primärer Endpunkt war eines der folgenden Ereignisse: Tod durch kardiovaskuläre Krankheit, Schlaganfall, Herzinfarkt oder schwere Blutung (Tod, intrakranielle Blutung oder Hospitalisation wegen Blutung).

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt wurde unter der Kombinationstherapie von 173 (13%) und unter ASS von 216 (16%) der Behandelten erreicht. Damit senkte die Kombination mit Dipyridamol im Vergleich mit ASS allein die Ereignisrate statistisch signifikant um 20%. 104 Kranke mussten ein Jahr lang mit der Kombination statt mit ASS allein behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern (NNT = 104). Eine Meta-Analyse dieser Ergebnisse zusammen mit den Daten früherer Studien ergab für die Kombination eine relative Risikoreduktion von 18% ($p=0,0003$). Nebenwirkungen (vor allem Kopfschmerzen) führten bei der Kombination häufiger zum Therapieabbruch als bei ASS allein (470 gegenüber 184).

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie ergibt zusammen mit den früheren Daten genügend Evidenz für die Empfehlung, Personen nach TIA oder nach einem kleinen zerebrovaskulären Insult mit ASS und Dipyridamol in Kombination statt mit ASS allein zu behandeln.

Zusammengefasst von Markus Häusermann

Acetylsalicylsäure (ASS) plus Dipyridamol verhindert mehr Hirnschläge als ASS in Monotherapie. Dies konnte bereits aus der «European Stroke Prevention Study II» (ESPS II) geschlossen werden. ESPRIT bestätigt nun diese Resultate. Die

Zugabe von Dipyridamol zu ASS reduziert das Risiko eines erneuten vaskulären Ereignisses um zusätzliche relative 18% (95%- Vertrauensintervall 9–26%). Absolut verminderte die Zugabe von Dipyridamol zu ASS die vaskulären Ereignisse von 16% auf 13% während der durchschnittlich 3-jährigen Studienzeit, entsprechend einer «number needed to treat» (NNT) von 104 gemäss ESPRIT-Studie. Daten und Kosten sprechen somit für ASS plus Dipyridamol für die Sekundärprophylaxe nach Hirnschlag, Fakten die nach ESPS II schon bekannt waren, die Fachwelt aber vor ESPRIT nicht richtig glauben und zur Kenntnis nehmen wollte. Sind die Fakten aber derart eindeutig, dass nun jede Person mit einem Hirnschlag ASS plus Dipyridamol erhalten sollte? Keineswegs. Ein Drittel der Behandelten setzte das Studienmedikament in ESPRIT ab, am häufigsten wegen Dipyridamolbedingten Kopfschmerzen. Nicht vergessen werden sollte auch, dass Statine und Antihypertensiva heute ebenso zum Therapieplan nach Hirninfarkt gehören wie Plättchenhemmer. Dipyridamol kann somit eine weitere Arzneimittelinteraktion verursachen und zur Unüberschaubarkeit derselben führen. Unbeantwortet bleibt ferner die Frage, ob der zusätzliche Nutzen von Dipyridamol tatsächlich Ausdruck einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung oder einer anderen Wirkung ist. Bei einer dualen Plättchenhemmung wäre ein Nutzen schon innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten, wie dies in allen kardiologischen Studien mit Clopidogrel (Plavix®) zusätzlich zu ASS zu beobachten war. In ESPRIT divergieren die Kurven der Ereignisse aber erst nach 2,5 Jahren. Es ist durchaus möglich – und wünschbar –, dass in der frühen Phase der Sekundärprävention nach Hirnschlag ein besserer Plättchenhemmer als Dipyridamol gefunden und als Monotherapie oder mit ASS einsetzbar wird, sowohl in Bezug auf Wirkung als auch Nebenwirkungen. Bis solche Daten vorliegen, z.B. aus CASTIA oder PERFORM, stellt jedoch ASS kombiniert mit Dipyridamol für viele, aber nicht für alle Patientinnen und Patienten mit einem Hirnschlag die zurzeit bessere Option der Sekundärprophylaxe dar. Besser als ASS wirkt auch Clopidogrel. Ob nun aber Clopidogrel oder ASS kombiniert mit Dipyridamol besser wirken, wird uns PRO-FESS beantworten.

Heinrich Mattle