

Aggrenox[®] (ASS + Dipyridamol) nach Schlaganfall besser als ASS 100 mg?

Is ASS + Dipyridamole Better than ASS for Preventing Recurrent Stroke?

Autor S. Hensler, S. Hoidn, K. Jork
Institut Facharzt für Allgemeinmedizin, Frankfurt

Schlüsselwörter

- Dipyridamol + ASS
- Schlaganfall
- hausärztliche Versorgung

Key words

- Dipyridamole + aspirin
- stroke
- primary care

Zusammenfassung

Einführung: Seit Jahren wird die Wertigkeit der Kombination Dipyridamol+ASS im Vergleich zur Standardtherapie ASS in der Sekundärprävention nach Schlaganfall kontrovers beurteilt. Anhand der sich aktuell veränderten Studienlage wird hier der Einsatz in der hausärztlichen Versorgung diskutiert.

Methode: Literaturrecherche und Analyse der vorliegenden Studien.

Ergebnisse: Es liegen 5 doppelblinde RCT mit gegensätzlichen Ergebnissen bei unterschiedlichen Dosierungen vor. Kürzlich wurde eine unverblindete RCT (ESPRIT) vorgelegt, die einen Benefit der Kombination vs. ASS zu bestätigen scheint. Bei dieser Studie sind aber designbedingte Verzerrungen nicht auszuschließen.

Schlussfolgerung: Der wissenschaftliche Nachweis einer Überlegenheit der Kombination Dipyridamol+ASS steht weiterhin aus. Bei schlechterer Verträglichkeit fehlt derzeit die Grundlage für eine Firstline-Empfehlung in der hausärztlichen Versorgung.

Abstract

Introduction: For years now opinions have been divided as to the effectiveness of a combination of Dipyridamol+ASS as compared to the standard ASS treatment. In this paper, its use for secondary prevention of stroke in general practices is reviewed in the light of recent clinical trials.

Method: Systematic search and analysis of studies on this subject.

Findings: There are 5 doubleblinded RTCs showing contradictory results at different dosages. Another unblinded RTC (ESPRIT) – though possibly biased – shows an advantage of the combination over ASS.

Conclusion: There is still no sufficient evidence of the superiority of the combination. In view of lower drug compatibility its use as a first line drug cannot be recommended for general practice.

Peer reviewed article

eingereicht: 08.05.2007
 akzeptiert: 01.06.2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-984364
 Online-Publikation: 21.08.2007
 Z Allg Med 2007; 83: 324–327
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

Dr. med. S. Hensler
 Oppenheimer Landstr. 72
 60596 Frankfurt
 stefan.hensler@gmx.net

Einführung

Derzeit wird diskutiert, ob in der Sekundärprävention nach Schlaganfall Dipyridamol+ASS einer Monotherapie mit ASS vorzuziehen sei. Verschiedene Autoren fordern einen Firstline-Einsatz von Aggrenox[®] bei dieser Indikation [1,2]. Andere Autoren sehen einen solchen bevorzugten Einsatz kritisch [3].

Die Leitlinie der American Heart Association (AHA) zum Schlaganfall stellt die Kombination auf die gleiche Stufe mit ASS und Clopidogrel, eine Therapieentscheidung sollte individualisiert werden [4]. Die Autoren der DEGAM-Leitlinie Schlaganfall sind im Frühjahr 2006 zu dem Schluss gekommen, dass eine Überlegenheit

der Kombination nicht ausreichend bewiesen ist und zunächst ASS>75 mg eingesetzt werden sollte [5].

Aktuell hat sich mit der Publikation einer großen kontrollierten Studie die Datensituation geändert. In dem vorliegenden Papier wird eine weitere Einschätzung vor dem Hintergrund der aktuell bestehenden Literatur diskutiert.

Methodik

Die Literaturrecherche erfolgte zunächst über medizinische online-Datenbanken (medline, Cochrane) im Januar 2007. Suchbegriffe waren die Terme „dipyridamole“, „aspirin“, „aggrenox“,

in Kombination mit „stroke“, mit der Einschränkung „clinical trial“, „review“, „meta-analysis“ oder „Practice Guideline“. Im nächsten Schritt wurden die Literaturangaben der gefundenen Artikel und von Reviews nach weiteren Arbeiten durchsucht. In die Beurteilung einbezogen wurden alle veröffentlichten randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) und alle Meta-Analysen. Zudem wurden ausgesuchte unsystematische Reviews zur Dokumentation unterschiedlicher Meinungsbilder einbezogen. Es folgte die Zusammensicht der Einzelstudien, Analyse bzgl. möglicher Verzerrungen und Einordnung in die hausärztliche Praxis. Eine quantitative Aufarbeitung der Studienergebnisse erfolgte nicht.

Ergebnis

Insgesamt 27 kontrollierte Studien, die Dipyridamol im Einsatz bei Patienten mit Gefäßerkrankungen untersuchten, konnten gefunden werden. Davon waren 7 Studien zu unserer Fragestellung ASS vs. Kombination ASS-Dipyridamol in der Sekundärprävention des Schlaganfalls. Eine unveröffentlichte Studie [6] blieb unberücksichtigt, da nur Teilergebnisse und keine Details zur Studienplanung eruiert werden konnten. Zurzeit liegen 5 verblindete RCT zu dieser Fragestellung vor. In 4 dieser RCTs konnte keine Überlegenheit der Kombination vs. ASS gezeigt werden, in einer größeren (ESPS-2) konnte dies jedoch dargestellt werden. Allerdings wurden in den verschiedenen Studien sehr unterschiedliche Dosen für ASS und Dipyridamol geprüft **Tab. 1**. Diese unklare Studienlage gab Anlass, den Sachverhalt in Meta-Analysen aufzuklären. Zwei sich widersprechende Meta-Analysen wurden vorgelegt. Eine kürzlich aktualisierte Meta-Analyse der Cochrane-Collaboration [12] sieht nach Pooling der Daten bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse eine diskrete Risikoreduktion von 0,9 (CI 0,82–0,97) durch die Kombination, allerdings nur aufgrund der ESPS-2-Studie (ohne ESPS-2 RR 0,99) und fordert daher eine weitere RCT zur Absicherung des Ergebnisses. Zudem wird eine Tendenz für vermehrte schwere Blutungskomplikationen (RR 1,52 (CI 0,92–2,45)) angezeigt. Die Meta-Analyse [13] von Leonardi-Bee 2005 errechnen dazu im Gegensatz einen Effekt der Kombination mit einer OR von 0,78 (CI 0,65–0,93) und favorisiert die Firstline-Gabe. Der Benefit basiert auch hier auf der ESPS-2 Studie. Für die anderen Studien wird ein nicht signifikanter Vorteil für die Kombination errechnet. Daher wird argumentiert, es fehle bei den Studien mit negativem Resultat an ausreichender Fallzahl. Ergänzend erwähnt sei die Review von Redman et al. [14] die Firstline-Gabe bei nicht ausreichender Datenlage kritisch sehen, insbesondere wegen schlechter Vergleichbarkeit unterschiedlicher kardiovaskulärer Endpunkte. Im Sommer 2006 wurde neu eine unverblindete RCT (ESPRIT) [15] vorgelegt, die das Ergebnis der ESPS-2-Studie zu bestätigen scheint. Die Kombination ASS + Dipyridamol reduziert vs. ASS (in unterschiedlichen Dosierungen 30–325 mg) signifikant einen kombinierten Endpunkt (Schlaganfall, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, RR 0,8 (CI 0,66–0,98)); ohne Signifikanz bleiben die Einzelendpunkte. Diese Studie hat allerdings eine Reihe von Schwächen, die die Konsistenz der Daten anzweifeln lassen [16–18].

- ▶ Sehr häufig (44%) wurde eine niedrige Dosis von 30 mg ASS als Kontrolle gewählt (Standard ist >75 mg). Die Subgruppen-Analyse der Dosierungsbereiche (<50 mg, 50–100 mg, >100 mg) gibt zwar für alle Bereiche eine Wirksamkeit an, ist

aber wegen der breiten Vertrauensintervalle nicht signifikant und nicht zu verwerten.

- ▶ Eine Beeinflussung durch den Studienarzt ist bei der offenen, unverblindeten Studiendurchführung zu erwarten. Die unterschiedlichen Dosierungen wurden nicht randomisiert, sondern durch den behandelnden Arzt entschieden. Zudem sind im weiteren Beobachtungszeitraum unterschiedliche Behandlungs- und Diagnostikmaßnahmen nicht auszuschließen, da für den Schlaganfall relevante Daten (Blutdruck, LDL-Cholesterin) zwar für die Baseline, aber nicht für das Ende der Beobachtungszeit erhoben wurden.
- ▶ Eine Beeinflussung durch die Patienten ist bei einer unverblindeten Durchführung ebenfalls zu befürchten. Schlechtere Compliance und schlechteres Gesundheitsverhalten in der Kontrollgruppe können nicht ausgeschlossen werden, da hierzu keine Daten erhoben wurden.
- ▶ Bei den sehr häufigen Abbrechern (34 vs. 13% bei der Monotherapie ASS, meist durch Kopfschmerzen) ist die weitere Behandlung nicht bekannt. Relevante Unterschiede könnten das Ergebnis beeinflussen und sind nicht zu kontrollieren.
- ▶ Die Intention-to-treat-Analyse (Auswertung aller eingeschlossenen Patienten unabhängig von einem späteren Abbruch der Zielbehandlung) zeigt bessere Ergebnisse als die On-Treatment-Analyse (Auswertung nur der bis zuletzt durchgehaltenen Zielbehandlung). Das ist ungewöhnlich: bei einer Intention-to-treat-Analyse müsste bei der gezeigten hohen Abbruchquote der Effekt geringer ausfallen, da das Wirkprinzip nicht bis zum Ende durchgängig ist. Damit scheint der gezeigte Benefit eher von der Gruppenzugehörigkeit als von der Einnahme des Wirkstoffs abzuhängen, was für eine besondere Rolle der oben genannten Bias spräche.
- ▶ Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Aggrenox® ist eingeschränkt, weil bei der in der Studie verwendeten Kombination die ASS-Dosierungen und die Galenik von Dipyridamol unterschiedlich waren.

Zudem haben Studienautoren nicht studienbezogene Honorare vom Hersteller von Aggrenox® entgegengenommen [12, 14].

Diskussion

Auf zwei Ebenen sollte die Empfehlung von Dipyridamol+ASS als Firstline-Medikament diskutiert werden; die eine betrifft die wissenschaftliche Evidenz, die andere den Einsatz des Medikaments in der Versorgung. Bzgl. wissenschaftlicher Evidenz bestehen weiterhin Zweifel an einer Überlegenheit der Kombination Dipyridamol+ASS. Ein solches Postulat wird derzeit nur durch eine doppelblinde RCT (ESPS-2) gestützt. Vier andere doppelblinde RCT sehen dazu im Gegensatz keinen signifikanten Effekt, ein in Meta-Analysen bestätigtes Ergebnis. Auch wenn ESPS-2 vergleichsweise mehr Patienten als die vier anderen zusammen eingeschlossen hat, sollte dieses Ergebnis in einer weiteren doppelblinden RCT bestätigt werden. Die Forderung einer Bestätigung durch eine zweite gleichwertige Studie vor einer allgemeinen Empfehlung ist opportun, um zu vermeiden, dass mögliche Fehler einer Untersuchung in die Versorgung schlagen. Eine sehr ernstzunehmende Fehlerquelle bei der ESPS-2 ist die Niedrigdosis von 50 mg ASS als Kontrolle. Zwar zeigt eine einzelne RCT, dass ASS 30 mg gegenüber ASS 300 mg bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse ebenbürtig ist [19]. Allerdings ist die postulierte Äquivalenz bei einer auf Überlegenheitsprüfung angelegten Studie und weitem Konfidenzintervall (0,76–1,09)

Tab. 1 Randomisiert-kontrollierte Studien zu ASS + Dipyridamol nach Schlaganfall

Studie	Typ	n	Dosis	Durchschnittsalter	Follow-up (Monate)	Ergebnis (ASS-DP vs. ASS)	Untersuchungscharakteristika
French Toul. Study 1982 [7]	RCT, doppelblind	220	100 mg A–D 900 mg A	62,4	36–72	Schlaganfall RR 1,05 (n.s.), kardiov. Ereign. RR 1,17 (CI 0,53–2,56)	Concealment unklar, Hochdosis ASS, Intention-to-Treat-Auswertung unklar
Aicla 1983 [8]	RCT, doppelblind	150	225 + 1000 AD 1000 A	63,2	36	Schlaganfall RR 1,04 (CI 0,55–1,96) kardiov. Ereign. RR 0,94 (CI 0,57–1,56)	Concealment unklar, Hochdosis ASS, Intention-to-Treat-Auswertung unklar
ACCSG 1985 [9]	RCT, doppelblind	890	300 + 1200 AD 1200 A	63,3	24–60	Schlaganfall RR 1,19 (p = 0,42) kardiov. Ereign. RR 1,02 (p = 0,89)	nur TIA-Patienten eingeschlossen
Caneschi 1985 [10]	RCT, doppelblind	50	150 + 600 AD 600 A	?	22–34	Schlaganfall ?, kardiov. Ereign. RR 0,8 (CI 0,22–3,24)	Concealment unklar, Intention-to-Treat-Auswertung unklar, Verblindung unklar
ESPS-2 1996 [11]	RCT, doppelblind	3200	50 + 400 AD 50 A	66,7	24	Schlaganfall RR 0,79 kardiov. Ereign. RR 0,78 (CI 0,67–0,91)	Niedrigdosis ASS, Firmenfinanzierung
Esprit-2006	RCT, unverblindet	2739	30–325 A + 400 AD 30–325 A	63	36–48	Schlaganfall RR 0,84 (CI 0,64–1,1) kardiov. Ereign. RR 0,8 (CI 0,66–0,98)	s.Text

unsicher. Zudem wurde dieses Ergebnis bislang nicht durch andere Studien bestätigt. Weiterhin ist die in der Meta-Analyse der Antithrombotic Trialist Collaboration [20] empfohlene Dosis von ASS >75 mg als Standard einzuschätzen, auch weil hierfür im Gegensatz zu Niedrigdosen eine Evidenz bzgl. Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gesichert ist. Entsprechend fällt bei der ESPS-2 (Niedrigdosis 50 mg ASS) die relative Risikoreduktion bzgl. Sekundärschlaganfall vs. Placebo geringer aus als in der Meta-Analyse der Antithrombotic Trialist Collaboration für ASS, nämlich 18 vs. 22%. Auch diese vermeintlich geringfügig schwächere Wirksamkeit der Kontrolle kann den Vorteil für das Verum ausmachen.

Ein weiterer Einwand gegen die ESPS-2-Studie könnte die Finanzierung durch den Hersteller sein. Bei anderen Substanzvergleichen zeigen Studien mit Pharmafinanzierung nicht nachvollziehbare positive Ergebnisse [21–22].

Leider trägt auch die zuletzt vorgelegte unverblindete RCT (ESPRIT) nicht zur endgültigen Klärung bei. Diese Studie ist eher als offene Beobachtung angelegt und als Wirksamkeitsnachweis zu anfällig für Verzerrung und Fehler (s. o.). Es ist zu befürchten, dass die Vielzahl positiv-wirkender Fehlerquellen das Ergebnis nachhaltiger beeinflusst als der tatsächliche Unterschied in der Wirkstärke der Substanzen. Bei dem sehr weiten Konfidenzintervall (nahe 1,00) erscheint es wahrscheinlich, dass die Signifikanz des Ergebnisses auf diesen Einflüssen beruht.

Daher ist weiterhin eine doppelblinde RCT als Bestätigung der ESPS-2-Studie zu fordern, sinnvoll wäre allerdings ein Vergleich zur Standarddosierung von 75 mg – 300 mg ASS.

Die zweite Argumentationsebene betrifft den Einsatz von Dipyridamol + ASS in der hausärztlichen Versorgung. Hier sind Nachteile zu erwarten. Die Kombination ist schlechter verträglich als ASS. Studien und Meta-Analysen berichten von einer signifikanten und deutlich höheren Abbruchquote meist wegen Kopfschmerzen oder gastrointestinaler Beschwerden (absolut bis zu 35% der Studienteilnehmer (ESPRIT)). In der realen hausärztlichen Versorgungssituation dürfte diese Problematik noch ausgeprägter sein, weil der äußere Druck der Studie entfällt (u.a. Teilnahmeerklärung und stationäre Kontrolltermine). Die

schlechtere Verträglichkeit beeinflusst die Compliance negativ, auch der schwierigere Einnahmemodus wirkt sich ungünstig aus [23]. Für den Wert eines Medikaments in der Versorgung ist die Compliance jedoch entscheidend, insbesondere bei präventiven Maßnahmen. Im hausärztlichen Bereich mit seiner mangelnden Kontrollmöglichkeit wäre daher ein Einsatz nur bei sicher zuverlässigen Patienten geeignet.

Fazit: Dipyridamol + ASS ist ein gut wirksames Medikament in der Sekundärprävention des Schlaganfalls, der Nachweis einer Überlegenheit zu ASS steht jedoch weiterhin aus. Auch in Anbetracht der schlechteren Verträglichkeit fehlt derzeit die Grundlage für eine Empfehlung als Firstline-Medikament in der hausärztlichen Praxis.

Interessenskonflikte: keine angegeben.

Literatur

- 1 Diener HC. Primary and secondary stroke prevention with antiplatelet drugs. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 1293–1297
- 2 Haberl R. ASS and dipyridamole combination. A decisive contribution to secondary prevention after stroke. *MMW Fortschr Med.* 2003; 145 (Suppl. 2): 98
- 3 No authors. Azetylsalizylsäure (ASS) plus Dipyridamol nach Insult. *Arznei-Telegramm* 2006; 37: 55–56
- 4 Sacco RL, Adams R, et al. Stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation.* 2006; 113: e409–e449
- 5 Hensler S, Hoidn S, Jork K. Schlaganfall – 8. DEGAM-Leitlinie. Omikron-Verlag, Düsseldorf; 2006
- 6 Kaye JA. A trial to evaluate the relative roles of dipyridamole and aspirin in the prevention of deep vein thrombosis in stroke patients. Bracknell, Böhlinger Ingelheim (internal report): 1990
- 7 Guiraud-Chaumeil B, Rascol A, David J, et al. [Prevention of recurrences of cerebral ischemic vascular accidents by platelet antiaggregants. Results of a 3-year controlled therapeutic trial] *Rev Neurol (Paris).* 1982; 138: 367–385
- 8 Bousser MG, Eschwege E, Hagenau M, et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5–14

- 9 The American-Canadian Co-Operative Study group. Persantine Aspirin Trial in cerebral ischemia. Part II: Endpoint results. *Stroke*. 1985; 16: 406–415
- 10 Caneschi S, Bonaventi C, Finzi F. Ischemic cerebrovascular disease: treatment with various anti-platelet aggregation drugs. Clinical follow-up of 80 patients (22–34 months). *Minerva Med*. 1985; 76: 1933–1943
- 11 Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13
- 12 Schryver EL De, Algra A, Gijn J van. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD001820
- 13 Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, et al. Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36: 162–168
- 14 Redman AR, Ryan GJ. Analysis of trials evaluating combinations of acetylsalicylic acid and dipyridamole in the secondary prevention of stroke. *Clin Ther*. 2001; 23: 1391–1408
- 15 ESPRIT Study Group, Halkes PH, Gijn J van, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1665–1673
- 16 Maxen A von, Wille H, Schoenhoefler PS. ESPRIT trial. *Lancet* 2006; 368: 448–9; author reply 449
- 17 Filippi A. ESPRIT trial. *Lancet*. 2006; 368: 447–448; author reply 449
- 18 O'Donnell M, Eikelboom JW. ESPRIT trial. *Lancet*. 2006; 368: 447; author reply 449
- 19 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1261–1266
- 20 *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86
- 21 Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 185–194
- 22 Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis*. 2002; 190: 583–592
- 23 Schröder K, Fabey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD004804. Review

Zur Person



Dr. med. Stefan Hensler,

FA für Allgemeinmedizin, 2000–2004
wissenschaftlicher Assistent am Inst. f.
Allgemeinmedizin Frankfurt, Mitautor der
DEGAM-Leitlinie Schlaganfall, derzeit in
Weiterbildung zum Arbeitsmediziner.