



Antiplättchentherapie zur Prävention des ischämischen Schlaganfalls – ein Platz für Dipyridamol?

Abstract: Ischemic stroke is a leading cause of death and permanent disability. The risk of stroke is greatest in case of prior events such as transient ischemic attacks or stroke. Thus, prophylaxis of recurrent stroke is a major issue. Current clinical data suggest a useful effect of dipyridamole in secondary prophylaxis of ischemic stroke when combined with aspirin. This treatment likely reduces the incidence of recurrent ischemic stroke but has no effect on mortality. Recent data do not support antiplatelet effects of dipyridamole in addition to those of aspirin. In contrast, dipyridamole is a vasodilator capable to elicit severe side effects such as transient ischemic attacks, myocardial ischemia and cardiogenic shock. Likewise, little is known about gender-specific effects. Further clinical trials (PROFESS, ESPRIT) appear necessary to more accurately evaluate the usefulness of dipyridamole/aspirin in the prevention of recurrent stroke (Apothekenmagazin 2005;23(9):196-197).

Abstrakt: Der ischämische Schlaganfall zählt zu den führenden Ursachen von Tod und dauernder Behinderung. Besonders hoch ist das Risiko bei bereits vorliegenden Ereignissen wie einer transienten ischämischen Attacke (TIA) oder einem durchgemachten Schlaganfall. Daher kommt der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls eine große Bedeutung zu. Bisherige klinische Daten weisen auf eine nützliche Wirkung von Dipyridamol zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls hin, wenn der Wirkstoff mit Acetylsalicylsäure kombiniert wird. Danach wird zwar die Inzidenz eines zweiten Schlaganfalls, nicht aber die Mortalität reduziert. Neuen Daten zufolge verstärkt der Vasodilatator Dipyridamol die Antiplättchenwirkung von ASS kaum, kann aber teilweise schwer wiegende kardiale (u.a. kardiogener Schock) und zerebrale Nebenwirkungen (TIAs) induzieren. Außerdem ist nicht bekannt, ob die prophylaktische Wirkung geschlechtsspezifisch ist. Daher erscheint die weitere klinische Prüfung (PROFESS, ESPRIT) gerechtfertigt, um eine besser gesicherte Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen zu können (Apothekenmagazin 2005;23(9):196-197).

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Der ischämische Schlaganfall zählt zu den führenden Ursachen von Tod und dauernder Behinderung (siehe Fortbildungsartikel in diesem Heft). Besonders häufig kommt der ischämische Schlaganfall bei Patienten vor, die bereits ein zerebralisches Ereignis in der Anamnese aufweisen. Etwa ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle betrifft Patienten mit einer solchen Anamnese (1). Darüber hinaus sind nach Daten von 5184 Teilnehmern der Framinghamstudie männliches Geschlecht, kardiale Begleiterkrankungen und Hypertonie wichtige zusätzliche Risiken (2). Vor diesem Hintergrund wird verständlich, dass derzeit weltweit 42 laufende klinische Studien die Evaluation wirksamer Therapien zur Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls mit Nachdruck fortsetzen. Als eine wichtige Strategie gilt die Hemmung der Aggregation von Thrombozyten, z.B. mit Acetylsalicylsäure (ASS). Darüber hinaus gibt es auch gute klinische Hinweise für eine prophylaktische Wirkung von Dipyridamol.

Multimolekularer Wirkungsmechanismus von Dipyridamol

Nach bisherigen Erkenntnissen muss Dipyridamol als **unspezifischer Arzneistoff** bezeichnet werden, denn er entfaltet seine pharmakologischen Wirkungen über **verschiedene molekulare Mechanismen**. Hierzu zählt die Hemmung der Aufnahme von Adenosin in Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen, die Hemmung der Phosphodiesterasen (PDE) PDE III, PDE V und PDE VI sowie die Erhöhung der Aufnahme langkettiger Fettsäuren in Herzmuskelzellen (3). Daraus ergeben sich verschiedene und immer gleichzeitig auftretende Einflüsse auf die Funktion von Thrombozyten, vaskulären Zellen und kardialen Zellen. Für die zugelassenen Indikationen von Dipyridamol (4) sind vor allem die beiden erstgenannten Mechanismen von Bedeutung (**Kasten 1**). Diese führen auf unterschiedlichem Wege zu einem Anstieg der sekundären Botenstoffe **cAMP** (Adenosin) und **cGMP** (PDE V). Während der Einfluss auf die PDE III und die PDE VI vergleichsweise schwach ausgeprägt ist, wird die PDE V in therapeu-

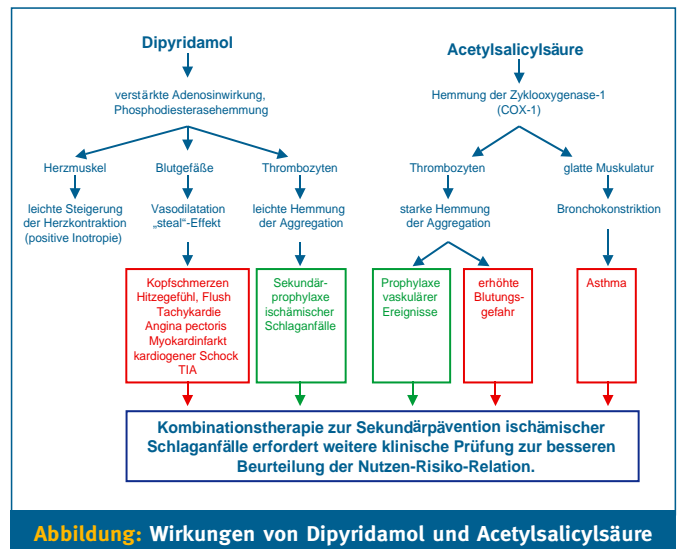


Abbildung: Wirkungen von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure

peutischen Konzentrationen (0,1 – 0,4 µM bzw. 0,5 – 2 µg/ml) gehemmt. Insgesamt resultieren daraus antiaggregatorische, vasodilatatorische und positiv inotrope Wirkungen. Interessanterweise hemmt Dipyridamol auch die Infektion von Erythrozyten mit **Plasmodium falciparum** Merozoiten, behindert deren Entwicklung zu Blutschizonten und verstärkt die antiparasitäre Wirkung von Chloroquin (5).

Wirkungen von Dipyridamol auf Herz und Blutgefäße

Dipyridamol zeigt eine leichte positiv inotrope Wirkung, die vermutlich über cAMP vermittelt wird (6). Klinisch sicherlich relevanter ist allerdings die vasodilatatorische Wirkung von Dipyridamol, welche sich auch auf Widerstandgefäße erstreckt, die den Blutdruck und die Organperfusion entscheidend mitbestimmen (7). Zum einen kann diese Wirkung zu einer relevanten Senkung des Blutdrucks führen. Zum anderen ist schon lange bekannt, dass Dipyridamol

Dipyridamol Monopräparat: „Vorbeugung von thrombotisch bedingten Schlaganfällen, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind (transitorisch-ischämische Attacken und prolongierte, reversible, ischämisch bedingte, neurologische Defizite) in Kombination mit Acetylsalicylsäure“.

Dipyridamol/ASS Kombination: „Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken (TIA)“.

Kasten 1: Indikationen für Dipyridamol.

einen koronaren „steal-effect“ auslösen kann. Darunter wird eine Umverteilung des Blutflusses im Herzen von ischämischem zu gesundem Herzgewebe verstanden, welche zur Verschlechterung einer koronaren Herzkrankheit führen kann. Beide Wirkungen liegen wahrscheinlich auch dem **kardiogenen Schock** zugrunde, der erst kürzlich nach intravenöser Anwendung von ca. 400 mg Dipyridamol beschrieben wurde (7). Ein steal-Effekt kann sich auch auf zerebraler Ebene abspielen und **transiente ischämische Attacken** auslösen (8). Nach den Empfehlungen der Autoren sollte Dipyridamol daher bei Schlaganfallpatienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung aufgrund einer beeinträchtigten zerebralen Autoregulation nur mit Vorsicht angewendet werden. In der derzeit aktuellen Fachinformation fehlt ein entsprechender Warnhinweis (4).

Wirkungen von Dipyridamol auf Thrombozyten

Der multimolekulare Wirkungsmechanismus von Dipyridamol löst auch eine Beeinträchtigung der Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten aus. Diese **Antiplättchenwirkung** wird als wichtigste Ursache des präventiven Effektes der Kombination Acetylsalicylsäure (ASS) und Dipyridamol bei Schlaganfall angesehen. In einer kürzlich publizierten Studie zeigte sich jedoch, dass die zusätzliche orale Gabe von 2x200 mg Dipyridamol pro Tag weder die Wirkung von 75 mg ASS pro Tag noch die Wirkung von 75 mg **Clopidogrel** pro Tag auf die Thrombozytenaggregation verstärkt. Diese Beobachtung erfolgte sowohl an Probanden als auch an Schlaganfallpatienten (9). Eine weitere neue Studie zeigte ebenfalls, dass die Kombination von 200 mg Dipyridamol mit 50 mg ASS 2-mal täglich **nicht besser antiaggregatorisch** wirkt als 75 mg ASS pro Tag (10). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass bei einer Therapie mit ASS oder Clopidogrel die durch Dipyridamol zusätzlich erzielbare Antiplättchenwirkung eher vernachlässigbar ist. Danach beruhen pharmakologisch erzielbare Effekte der Kombination Dipyridamol/ASS gegenüber ASS alleine wahrscheinlich nicht auf einer zusätzlichen Hemmung der Aggregation von Thrombozyten.

Sekundärprävention ischämischer Schlaganfälle mit Dipyridamol

Nach den Daten einer großen placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie an 6.602 Patienten (ESPS-II) kann die Kombination von 400 mg Dipyridamol/50 mg ASS pro Tag die Inzidenz eines Schlaganfalls bei Patienten mit Schlaganfall oder TIAs in der Anamnese stärker reduzieren als 50 mg ASS pro Tag allein (11). Ein Effekt auf die Mortalität ergab sich allerdings nicht. Zum gleichen Resultat kommt eine kürzliche ESPS-II-„post-hoc“-Analyse der Studienautoren (12). Letzteres Ergebnis fasst der Studienleiter von ESPS-II, Prof. Dr. H.C. Diener, Universitätsklinik Essen, wie folgt zusammen (pers. Mitteilung):

„Die Metaanalyse zeigt, dass die Kombination von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention des Schlaganfalls eindeutig wirksam ist. Diese Kombination ist auch wirksamer als Acetylsalicylsäure allein. Die Studie von Sacco et al. zeigt, dass die Wirksamkeit der Kombination von Dipyridamol und Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention des Schlaganfalls umso höher ist, je höher das Risiko des Patienten für einen Reinsult ist.“

Die Verwendung von Dipyridamol/ASS zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls ist jedoch **umstritten**. So führen die

Informationen für Patienten mit ASS/Dipyridamoltherapie:

Kapseln NICHT öffnen oder kauen
Vergessene Kapsel NICHT „nachholen!“
Schwindel möglich (langsam aufstehen!)
Vorsicht bei Selbstmedikation (Schmerzmittel)
Kein bzw. sehr wenig Alkoholkonsum
Anweisung des Arztes genau beachten

Kasten 2: Pharmazeutische Beratung zu Dipyridamol.

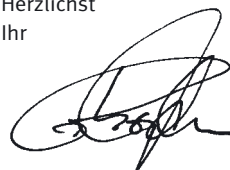
Autoren von zwei anderen Metaanalysen aus, dass die günstigen Effekte von Dipyridamol nur in der ESPS-II-Studie zu beobachten waren und weitere klinische Studien zur Prüfung der Wirksamkeit gerechtfertigt sind (13,14). Außerdem wäre es nach den Erkenntnissen der „Women Health Study“ zum Effekt von ASS in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse (15) nützlich zu untersuchen, ob sich Nutzen und Risiko der Dipyridamol/ASS-Kombination bei Männern und Frauen unterscheiden (siehe auch Editorial der Mailausgabe des Apothekenmagazins), denn in die ESPS-II-Studie waren etwa gleich viele Männer und Frauen eingeschlossen worden. Die weitere klinische Prüfung erscheint auch wegen der möglichen Gefahren durch den Vasodilatator Dipyridamol insbesondere bei Patienten mit begleitender koronarer Herzkrankheit sinnvoll. So hängen wichtige **Nebenwirkungen von Dipyridamol** wie Kopfschmerzen, Hypotonie, Flush, Hitzegefühl, Tachykardie, Verschlechterung einer bestehenden koronaren Herzkrankheit und das Auftreten von Angina pectoris oder Myokardinfarkt (4) direkt mit der vasodilatatorischen Wirkung zusammen. Dies gilt ebenfalls für beschriebene Einzelfälle von transienten ischämischen Attacken (8) und die Möglichkeit der raschen Entwicklung eines kardiogenen Schocks (7). Insgesamt gesehen ist es daher sehr zu begrüßen, dass Dipyridamol in zwei derzeit noch laufenden klinischen Studien (**ESPRIT, PROFESS**) weiter geprüft wird.

Pharmazeutische Beratung

Um die o.g. Risiken zu minimieren, erscheint es im Rahmen der pharmazeutischen Beratung sinnvoll, die Patienten bei der Abgabe einer Dipyridamol/ASS-Kombination auf **symptomatische Folgen** der vasodilatatorischen Effekte von Dipyridamol wie Tachykardie, Schwindel, Blutdruckabfall etc. hinzuweisen (**Kasten 2**). Damit könnten entsprechend empfindlich reagierende Patienten einen möglichen Zusammenhang mit Dipyridamol frühzeitig erkennen und mit ihrem Arzt darüber sprechen. Weiterhin wäre es wichtig, den Patienten entsprechende **Einnahmehinweise** zu geben, um eine Verstärkung der vasodilatatorischen Wirkungen zu vermeiden. Schließlich sind auch **Interaktionen** mit anderen Arzneimitteln wie z.B. Antihypertensiva möglich, denn Dipyridamol könnte „die hypotone Wirkung von Antihypertonika verstärken“ (4).

Herzlichst

Ihr



Literatur

1. Wolf PA, Clagett GP, Easton JD, et al. Stroke 1999;30:1991-1994.
2. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Stroke 1982;13:290-295.
3. Luiken JJ, Coort SL, Willems J, Coumans WA, Bonen A, Glatz JF. Mol Pharmacol 2004;65:639-645.
4. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co KG Aggrenox. Fachinformation 2002.
5. Akaki M, Nakano Y, Ito Y, Nagayasu E, Aikawa M. Parasitol Res 2002;88:1044-1050.
6. Sulica R, Dinh HV, Dunsy K, Fuster V, Poon M. Congest Heart Fail 2005;11:139-144.
7. Jafary FH, Basir N, Amin A, Ahmed N. J Nucl Cardiol 2005;12:362-364.
8. Siegel AM, Sandor P, Kollias SS, Baumgartner RW. J Neurol 2000;247:807-808.
9. Zhao L, Fletcher S, Weaver C, et al. Thromb Haemost 2005;93:527-534.
10. Caplain H. Cerebrovasc Dis 2005;19:214-219.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
12. Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Arch Neurol 2005;62:403-408.
13. De Schryver EL, Algra A, Van Gijn J. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD001820.
14. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86.
15. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. N Engl J Med 2005;352:1293-1304.