

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.07.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination Dipyridamol und ASS in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall oder TIA im Vergleich zu einer anderen medikamentösen Behandlung oder Placebo hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Erfasst wurde der Zeitraum bis zum 02.09.2010. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates (Aggrenox[®]), die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien – nach Therapievergleichen und Therapiezielen geordnet – den jeweiligen Zielgrößen gegenübergestellt und beschrieben.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 6 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Diese umfassten eine placebokontrollierte und 2 aktivkontrollierte Kurzzeitstudien (Studiendauer der Kurzzeitstudien zwischen 7 und 30 Tage; aktiver Komparator jeweils ASS; Studiengröße zwischen 40 und 548 Patienten). Die restlichen 3 eingeschlossenen Studien hatten längere Beobachtungszeiträume (Langzeitstudien, Dauer zwischen 1 und 4,5 Jahre; Studiengröße zwischen 1295 und 20 332 Patienten). Es handelte sich dabei um 2 zweiarmlige aktivkontrollierte Studien (Komparatoren ASS und Clopidogrel) sowie um eine dreiarmlige aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparatoren ASS und Placebo).

Informationen zu Zielgrößen

Es erfolgte eine Zusammenfassung der aktiven Komparatoren für den Langzeitstudienvergleich (ASS / Clopidogrel). Um eine Wiederholung innerhalb der folgenden Ergebnisdarstellung zu vermeiden, sei vorab erwähnt, dass die Daten zur Langzeittherapie für alle untersuchten Endpunkte keinen Nachweis dafür erbrachten, dass der jeweils beobachtete Effekt für ASS als Komparator alleine betrachtet anders einzuschätzen gewesen wäre.

Gesamtmortalität

In einer Studie zur Kurzzeittherapie traten im Placebovergleich keine Todesfälle auf und somit ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,999$). Der Placebovergleich einer Langzeitstudie zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 8,5 [8,8]; $p = 0,324$). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Gleiches galt für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (RR / HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,87; 1,09]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtmortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Vaskulär bedingte Mortalität

Im Placebovergleich ergaben sich für die Kurzzeitstudie keine vaskulären Todesfälle und damit kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,999$). Für die Langzeitstudie zeigte sich im Placebovergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 5,27 [11,73]; $p = 0,541$). Im Aktivvergleich ergaben die Daten der Kurzzeitstudien im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel im Rahmen der 3 Langzeitstudien erbrachte ein heterogenes Ergebnis ($p < 0,2$). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS erbrachte ebenfalls ein heterogenes Resultat ($p < 0,2$). Verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien führte dies insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass für den Endpunkt vaskulär bedingte Mortalität nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war. Somit ergab sich für die Zielgröße vaskulär bedingte Mortalität in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Resultate für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Tödlicher Schlaganfall

Im Vergleich zu Placebo traten in der Kurzzeitstudie keine tödlichen Schlaganfälle auf und es ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,999$). Der Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RRR [SE]: 10,65 [19,73]; $p = 0,492$). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeittherapie (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Gleiches galt auch für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: -0,00 [-0,00; 0,00]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße tödlicher Schlaganfall in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte

Da in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie keine vaskulären Todesfälle auftraten, ergab sich auch für den Endpunkt vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p > 0,999$). Für die Langzeitstudie zeigte sich im Placebovergleich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,872$). Im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien beobachtet (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich ein heterogenes Ergebnis ($p < 0,2$). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PROfESS erbrachte ebenfalls ein heterogenes Resultat ($p < 0,2$). Verbunden mit der Betrachtung der Einzeleffekte der 3 Studien führte dies insgesamt zu dem Schluss, dass für diesen Endpunkt nicht von einem Unterschied zwischen den Therapieoptionen auszugehen war. Damit zeigte sich für die Zielgröße vaskuläre Todesfälle ohne tödliche Insulte in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Die Ergebnisse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Zerebral-vaskulär bedingte Morbidität

Die 4 dieser Kategorie zugehörigen Endpunkte sind nicht-tödlicher Schlaganfall, TIA, der kombinierte Endpunkt Schlaganfall/Tod und Zielgrößen zur Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses.

Nicht-tödlicher Schlaganfall

Es fehlten Daten zum Placebovergleich in der Kurzzeittherapie. Der Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von

Dipyridamol + ASS (RRR [SE]: 39,90 [6,11]; $p < 0,001$). Für die aktivkontrollierte Kurzzeittherapie lagen nur Daten zu einer Studie vor, welche keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS in der Kurzzeittherapie) erbrachten ($p = 0,124$). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien lieferte eine heterogene Meta-Analyse ($p < 0,2$). Bei der Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigten sich gegenläufige Resultate in den beiden ASS-kontrollierten Studien (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,74 [0,60; 0,91] und 1,52 [1,01; 2,29]), während PROfESS mit dem Komparator Clopidogrel keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudie: 1,04 [0,95; 1,14]). Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Nachweis für einen Vor- oder Nachteil von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie gibt. Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Schlaganfall in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

TIA

Es lagen keine Daten zur placebokontrollierten Kurzzeitstudie vor. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zugunsten von Dipyridamol + ASS (RRR: 35,9; $p < 0,001$). Für die verfügbaren Daten zur aktivkontrollierten Kurzzeittherapie (eine Studie) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS) beobachtet ($p = 0,282$). Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien war heterogen ($p < 0,2$). Die Betrachtung der einzelnen Studienergebnisse zeigte 3 nicht statistisch signifikante Schätzer (RR / HR [95 %-KI] der Einzelstudien: 0,83 [0,69; 1,01], 1,02 [0,21; 5,07] und 1,08 [0,92; 1,26]). Zur Untersuchung der Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PROfESS berechnet, welche ein homogenes Resultat und keinen statistisch signifikanten Unterschied erbrachte (RR / HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,84 [0,69; 1,01]). Diese Datenlage führte insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass nicht von einem statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt TIA auszugehen war. Somit ergab sich für die Zielgröße TIA in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Kombinierter Endpunkt Schlaganfall / Tod

Zu diesem Endpunkt lagen nur Ergebnisse einer placebo- und aktivkontrollierten Langzeitstudie vor. Für den Placebovergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dipyridamol + ASS (RRR [SE]: 24,4 [5,3]; $p < 0,001$). Im Aktivvergleich von Dipyridamol + ASS und ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (RRR [SE]: 12,9 [6,0]; $p = 0,056$). Hinsichtlich der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts zeigte sich anhand des Studienberichts sowohl im Placebo- als auch im Aktivvergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Dipyridamol + ASS für die Komponente Schlaganfall, nicht jedoch für die Komponente Tod. Für den Endpunkt Tod bestand auch kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zur weitergehenden Interpretation wurden daher nur die Einzelergebnisse zu den im Endpunkt enthaltenen Zielgrößen herangezogen.

Beeinträchtigung durch Folgekomplikationen des ischämischen Ereignisses

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen 3 Skalen (MMSE, mRS und NIHSS).

Zur MMSE waren Daten einer aktivkontrollierten Langzeitstudie verfügbar. Diese lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel ($p > 0,999$). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde. Eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war somit nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS für die MMSE.

Für die mRS lagen Daten aus 2 Studien vor. Für die Kurzzeitstudie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS, $p = 0,403$). Gleiches galt für die Langzeitstudie (kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Clopidogrel, $p = 0,602$). Damit zeigte sich für die Zielgröße mRS in der Kurzzeit- und Langzeittherapie kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Zur NIHSS wurden in einer aktivkontrollierten Kurzzeitstudie Daten berichtet. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS beobachtet ($p = 0,429$). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da es sich um eine unverblindete Endpunkterhebung handelte. Eine ergebnissichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war daher nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS für die NIHSS.

Nicht-tödlicher Myokardinfarkt

In der placebokontrollierten Kurzzeitstudie wurden keine Daten zu nicht-tödlichen Myokardinfarkten berichtet. Der Placebovergleich der Langzeitstudie lieferte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsalternativen (RRR [SE]: 38,23 [18,34]; $p = 0,095$). Für die aktivkontrollierte Kurzzeittherapie lagen nur Daten zu einer Studie vor, welche keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (Dipyridamol + ASS versus ASS) zeigten ($p = 0,352$). Der Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,90 [0,76; 1,08]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße nicht-tödlicher Myokardinfarkt in der Langzeittherapie kein Beleg für einen Nutzen von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich von

Dipyridamol + ASS mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) zeigte keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS.

Hospitalisierung

Daten zur Hospitalisierung wurden nur in 2 Studien berichtet. Für eine Kurzzeitstudie zeigte sich im Vergleich von Dipyridamol + ASS versus ASS kein statistisch signifikanter Unterschied, da in beiden Gruppen keine Hospitalisierungen vorkamen ($p > 0,999$). Auch in der Langzeitstudie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (ebenfalls Dipyridamol + ASS versus ASS) ($p = 0,744$). Es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS in der Kurzzeit- oder Langzeittherapie.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung anhand von Blutungen und unerwünschten Ereignissen operationalisiert. Für den Endpunkt Blutungen erfolgte eine separate Betrachtung von Major Blutungen, Minor Blutungen und intrakraniellen Blutungen. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden UE-Gesamtraten, SUE-Gesamtraten und Studienabbrüche wegen UE separat betrachtet.

Major und Minor Blutungen

Die placebokontrollierte Kurzzeitstudie berichtete keine Blutungen. Für den Placebovergleich der Langzeitstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen zuungunsten von Dipyridamol + ASS für Major und Minor Blutungen (jeweils $p < 0,001$). Nur für eine aktivkontrollierte Kurzzeitstudie lagen Daten zum Endpunkt Minor Blutungen vor, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigten (Dipyridamol + ASS versus ASS) ($p > 0,999$). Im Vergleich der Major Blutungen von Dipyridamol + ASS und ASS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien beobachtet (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). Die Meta-Analyse zum Vergleich der Minor Blutungen von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel in den Langzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,95 [0,82; 1,10]). Eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie PRoFESS, welche aufgrund der konservativeren Definition von Minor Blutungen für diese Studie (nur Ereignisse, die zur Behandlungsunterbrechung führten) erstellt wurde, zeigte ein ähnliches Ergebnis (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,00 [0,84; 1,20]). Auch das Einzelergebnis der Studie PRoFESS zu Minor Blutungen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,234$). Für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel (3 Langzeitstudien) ergab sich für die Major Blutungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ASS / Clopidogrel (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,15 [1,00; 1,31]). Zusammenfassend ergab sich für die Zielgrößen Major und Minor Blutungen in der Langzeittherapie ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte in der Kurzzeittherapie keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich Major und Minor Blutungen. In der Langzeittherapie zeigte sich ein Beleg für

einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel hinsichtlich der Major Blutungen. Für die Minor Blutungen lag kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden vor.

Intrakranielle Blutungen

Für die placebokontrollierten Studien (Kurzzeit- und Langzeittherapie) lagen keine Daten zu intrakraniellen Blutungen vor. In den Kurzzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen vor (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,01; 0,01]). In den Langzeitstudien zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,38 [1,09; 1,75]). Es zeigte sich in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS. Für den Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS beobachtet. Die Untersuchung von Effektmodifikatoren für diesen Endpunkt zeigte einen Nachweis für unterschiedliche Effekte in verschiedenen Altersgruppen (siehe Abschnitt „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ weiter hinten).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE)

In der Kurzzeitstudie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Gesamtraten ($p = 0,221$). Der Placebovergleich der Langzeitstudie erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS ($p < 0,001$). Im Vergleich der UE-Gesamtraten von Dipyridamol + ASS und ASS ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiealternativen für die Kurzzeitstudien zuungunsten von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 2,28 [1,62; 3,22]). Die Meta-Analyse für den Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS (2 Langzeitstudien) war heterogen ($p < 0,2$). Beide Einzelstudien zeigten jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 1,18 [1,03; 1,36] und 1,96 [1,03; 3,70]). Es ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeittherapie kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. In der Langzeittherapie zeigte sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS erbrachte sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeittherapie einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.

Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

In der Kurzzeitstudie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Dipyridamol + ASS beobachtet ($p = 0,504$). Für den Placebovergleich der Langzeitstudie konnten keine Daten zu SUE-Gesamtraten verwendet werden, da keine patientenbezogenen Ereigniszahlen, sondern nur Gesamtereignisse pro Behandlungsgruppen verfügbar waren,

welche jedoch mit 240 vs. 254 (Dipyridamol + ASS vs. Placebo) ein vergleichbares Niveau hatten. Die Meta-Analyse zum Vergleich von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS in den Kurzzeitstudien erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiealternativen (RD [95 %-KI] der Meta-Analyse: 0,00 [-0,03; 0,04]).

Hinsichtlich der Ergebnisse der Langzeitstudien zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für eine eingeschlossene Studie (PRoFESS) als hoch bewertet, da eine Dateninkonsistenz zwischen den Populationen im Studienbericht vorlag. Es wurden Analysen mit beiden Daten berechnet. Diese erbrachten jeweils zum Vergleich gegenüber ASS / Clopidogrel in der Langzeittherapie keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUE-Gesamtraten (OR [95 %-KI] der Meta-Analysen: 0,94 [0,89; 1,00] und 1,01 [0,95; 1,07]). Dieses Ergebnis steht nicht im Widerspruch zu den oben beschriebenen Daten für Major und intrakranielle Blutungen (jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dipyridamol + ASS). Zwar ist davon auszugehen, dass diese Blutungsereignisse den SUE zuzurechnen sind, für die Gesamtrate liegt aber eine Effektverdünnung vor. Insgesamt hatten ca. 4 % der Patienten eine Major Blutung, während ca. 25 % irgendein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatten. Zusammenfassend ergab sich für die Zielgröße Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Der Vergleich mit ASS (Kurzzeittherapie) bzw. ASS / Clopidogrel (Langzeittherapie) erbrachte keinen Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Dipyridamol + ASS.

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

In der Kurzzeitstudie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dipyridamol + ASS und Placebo für die UE-Abbruchraten ($p = 0,118$). Der Placebovergleich der Langzeitstudie lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS ($p < 0,001$). Beide Meta-Analysen zum Aktivvergleich (Vergleich von Dipyridamol + ASS mit ASS bzw. von Dipyridamol + ASS mit ASS / Clopidogrel in Kurzzeit- bzw. Langzeitstudien) erbrachten ein heterogenes Ergebnis ($p < 0,2$). Für den Vergleich der Kurzzeitstudien war hierbei die Betrachtung der Einzelergebnisse zielführend. In der sehr kleinen Studie AGATE trat kein Ereignis auf (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: 0,00 [-0,09; 0,09]). Für die Studie EARLY zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS (RD [95 %-KI] der Einzelstudie: 0,08 [0,04; 0,11]). Insgesamt konnte dies als Anhaltspunkt für einen Nachteil von Dipyridamol + ASS angesehen werden. Hinsichtlich der Langzeitstudien zeigten 2 der 3 Studien (ESPS-2 und PRoFESS) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS. Eine Studie lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis (JASAP), der Punktschätzer zeigte hier jedoch ebenfalls einen Nachteil von Dipyridamol + ASS (OR [95 %-KI] der Einzelstudien: 2,02 [1,62; 2,51], 1,65 [1,52; 1,79] und 1,25 [0,97; 1,61]). Die Datenlage wurde insgesamt als Nachweis für eine Unterlegenheit von Dipyridamol + ASS angesehen. Eine ebenfalls durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne Studienabbrüche wegen Kopfschmerzen für alle statistisch signifikanten Resultate erbrachte keine qualitativ von der Gesamtanalyse unterschiedlichen Ergebnisse. Die Fazitaussagen zu diesem Endpunkt wurden somit auf Basis

der Gesamtanalysen ermittelt. Zusammenfassend lag zur Zielgröße Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden in der Kurzzeittherapie vor. In der Langzeittherapie ergab sich ein Hinweis auf einen Schaden von Dipyridamol + ASS. Für die Kurzzeittherapie wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS im Vergleich mit ASS beobachtet. Die Resultate zur Langzeittherapie zeigten einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS gegenüber ASS / Clopidogrel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die zur Operationalisierung dieser Zielgröße vorliegenden Daten betrafen ein Instrument zur Erhebung von Lebensqualität (EQ-5D).

Zum EQ-5D waren Daten einer Langzeitstudie verfügbar. Diese lieferten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich von Dipyridamol + ASS mit Clopidogrel zuungunsten von Dipyridamol + ASS ($p = 0,007$). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde hierbei als hoch bewertet, da der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) als inadäquat eingestuft wurde. Eine ergebnis-sichere Aussage zum betreffenden Endpunkt war somit nicht möglich und es ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dipyridamol + ASS im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Großteil der verfügbaren Daten zu Subgruppenmerkmalen zeigten sich keine unterschiedlichen Effekte in den Subgruppen. Es ergaben sich einige Fallkonstellationen, die Anhaltspunkte oder Nachweise für unterschiedliche Effekte erbrachten. Diese führten jedoch bis auf eine Ausnahme nicht zu einer Änderung der Gesamtaussage. Die Ausnahme betraf ein Subgruppenergebnis zum Alter für den Endpunkt intrakranielle Blutungen (Alterseinteilung: < 65 ; ≥ 65 und < 75 Jahre; ≥ 75 Jahre) in der Langzeitstudie im Vergleich zu Clopidogrel (PRoFESS). Hier zeigte sich ein p-Wert von 0,046 über alle 3 Gruppen. Die getrennten Paarvergleiche der Gruppen < 65 und ≥ 65 bis < 75 Jahre sowie ≥ 65 bis < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre ergaben p-Werte von 0,059 und 0,678 (OR [95 %-KI]: < 65 : 2,08 [1,39; 3,12], ≥ 65 bis < 75 : 1,16 [0,74; 1,82], ≥ 75 : 1,01 [0,63; 1,62]), sodass nur für die Gruppe < 65 Jahre von einem Nachweis ausgegangen werden konnte, dass der Effekt von denen der anderen Altersgruppen unterschiedlich war. Da die Studie für den Endpunkt wesentlichen Einfluss auf den Gesamteffekt hatte und keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial bestanden, ergab sich zusammenfassend ein geteiltes Fazit für den Endpunkt intrakranielle Blutungen in der Langzeittherapie im Vergleich zu ASS / Clopidogrel. Die Gesamtdatenlage erbrachte hier einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dipyridamol + ASS und damit einen Beleg für einen größeren Schaden von Dipyridamol + ASS (HR [95 %-KI] der Meta-Analyse: 1,38 [1,09; 1,75]). Aufgrund der o. g. Datenlage zur Effektmodifikation in Altersklassen ließ sich schlussfolgern, dass dieser Beleg eines größeren Schadens von Dipyridamol + ASS auf die Altersgruppe < 65 Jahre beschränkt ist.

Fazit

Es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen der Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS bezüglich der Verhinderung nicht-tödlicher Schlaganfälle und transitorisch ischämischer Attacken in der Langzeittherapie (Behandlungsdauer mindestens 12 Monate). Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung die Mortalität reduziert. Dem Hinweis auf einen Nutzen stehen Hinweise auf einen Schaden durch das Auftreten von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Blutungen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt gegenüber.

Es gibt keinen Beleg dafür, dass die Kombinationsbehandlung mit Dipyridamol + ASS einen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) hat. Dabei gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich diesbezüglich ein Unterschied in den Aussagen ergibt, wenn ASS oder Clopidogrel allein als Vergleichstherapie betrachtet werden. Dem fehlenden Zusatznutzen steht ein Beleg für einen größeren Schaden unter der Kombinationsbehandlung gegenüber. Dieser größere Schaden ergibt sich insbesondere aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen in der Langzeittherapie. Dies ist das Ergebnis einer vornehmlich medizinisch begründeten zusammenfassenden Betrachtung gegenüber den Komparatoren Clopidogrel und ASS; ein separater Komparatorvergleich ergibt in beiden Fällen statistisch nicht signifikante Resultate zuungunsten der Kombinationsbehandlung, die dann aber in der Zusammenfassung bei nicht heterogener Datenlage statistisch signifikant werden. Bei Patienten unter 65 Jahre treten auch intrakranielle Blutungen häufiger auf (im Vergleich mit Clopidogrel). Es gibt keinen Beleg dafür, dass unter Dipyridamol + ASS im Vergleich mit ASS oder Clopidogrel andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse häufiger auftreten. Darüber hinaus gibt es für die Kurzzeittherapie einen Hinweis und für die Langzeittherapie einen Beleg dafür, dass Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Kombinationsbehandlung häufiger auftreten.

Schlagwörter: Acetylsalicylsäure, ASS, Dipyridamol, Dipyridamol-Acetylsalicylsäure-Kombinationstherapie, ischämischer Schlaganfall, Sekundärprophylaxe, systematische Übersicht, transitorisch ischämische Attacke