

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Sekundärprävention

zerebrovaskulärer Ereignisse mit

Plättchenaggregationshemmern

Wink K

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2007; 11

(3), 7-11

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse mit Plättchenaggregationshemmern

K. Wink

Die Prävalenz des Schlaganfalls konnte durch die Pharmakotherapie reduziert werden. So führte Acetylsalicylsäure bei der Sekundärprävention zu einer relativen und absoluten Risikoreduktion von ca. 20 % bzw. 2,5 % mit einer Number needed to treat (NNT) von 40 Patienten. Mit Dipyridamol kam es nur zu einer Risikoreduktion von 10 % bzw. 1,2 % (NNT 80 Patienten). Eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol zeigte keine weitere Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Clopidogrel erbrachte keine Vorteile gegenüber Acetylsalicylsäure bei der Sekundärprävention und in Kombination eine negative Nutzen/Risiko-Relation infolge vermehrter Blutungen.

*The prevalence of strokes could be reduced by the therapy with drugs. With aspirin secondary prevention after stroke led to a relative and absolute risk reduction of non fatal strokes of about 20 % and 2.5 % with a number needed to treat (NNT) of 40 patients. With dipyridamol there was only a risk reduction of 10 % respectively 1.2 % (NNT 80 patients). A combination of aspirin and dipyridamol showed no further risk reduction of cardiovascular events. Clopidogrel yielded to no advantage against aspirin in the secondary prevention and in combination there was an unfavourable risk/benefit-relation because of an increase of bleeding. **J Hyperton 2007; 11 (3): 7–11.***

Schlaganfälle gehören zu den häufigsten Erkrankungen bei über 65jährigen und machen eine Prävalenz von ca. 2 % aus. Die Prävalenz und die Inzidenz sind altersabhängig: Bei über 85jährigen liegt die Prävalenz bereits bei > 2 %. Man kann davon ausgehen, daß in Deutschland jährlich etwa 30.000 Patienten an einem Schlaganfall sterben. Das würde bei einer 20%igen Mortalität 150.000 Erkrankte bedeuten.

Nach dem Oxford-Projekt [1] haben Schlaganfälle von 1981 bis 2004 deutlich von 2,27 pro 1000 Patientenjahre auf 1,62 abgenommen. Allerdings betrifft diese Abnahme in erster Linie Männer und unter 85jährige. Vor allem haben auch die Schlaganfälle mit schweren und mittelschweren Behinderungen abgenommen. Zurückzuführen ist diese günstige Entwicklung auf die häufigere Behandlung der arteriellen Hypertonie und den Einsatz von Plättchenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure und Dipyridamol.

Das Schlaganfallsrisiko konnte bei gewichteter Auswertung durch die Antihypertensiva wie Diuretika/Placebo relativ und absolut um 41 % bzw. 2,2 % (NNT 45) [2–8], Beta-Rezeptorenblocker/Placebo um 26 % bzw. 1,5 % (NNT 67) [8, 9], Ca-Antagonisten/Placebo um 43 % bzw. 1,83 % (NNT 55) [10–12] und ACE-Hemmer + Diuretika/Placebo um 27 % bzw. 3,7 % (NNT 27) [13] jeweils signifikant gesenkt werden.

Acetylsalicylsäure und andere Plättchenaggregationshemmer

Die Antiplatelet Trialists' Group Collaboration stellte 1994 [14] die Ergebnisse der Studien zusammen, in denen Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit Plättchenaggregationshemmern behandelt wurden. Todesfälle, Schlaganfälle und Myokardinfarkte traten unter Plättchenaggregation im Vergleich zu Kontrollen signifikant weniger häufig auf. Die relative und die absolute Risikoreduktion (RRR und ARR) lagen zwischen 11 % und 34 % bzw. 1,0 % und 3,8 %, sodaß sich eine „number needed to treat“ (NNT) von 26 bis 100 Patienten ergab.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Konrad Wink, Medizinische Fakultät der Universität Freiburg, D-7723 Gengenbach, Victor-Kretz-Str. 8e 11/13, E-Mail: kwink@t-online.de

Aspirin in verschiedenen Dosen von unter 160 mg/d bis 1500 mg/d ergab keine wesentlichen Unterschiede. Die günstigste Risikoreduktion bezüglich Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärem Tod lag bei einer Dosis von 160 bis 325 mg/d bei einer relativen und absoluten Risikoreduktion von 22 % bzw. 3,3 % und einer NNT von 30 Patienten.

Die Zusammenstellung der Antiplatelet Trialists' Collaboration von 2002 [15] ergab keine wesentlich anderen Ergebnisse. Die relative und absolute Risikoreduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität lagen zwischen 8 % und 26 % bzw. 0,6 % und 3,6 % bei einer NNT von 28 bis 167 Patienten. Eine eindeutige Dosisabhängigkeit bei Aspirin ergab sich nicht, wenn auch das günstigste Resultat bei 75–150 mg/d lag – mit einer relativen und absoluten Risikoreduktion von 28 % bzw. 4,3 % und einer NNT von 23 Patienten.

Geht man nur von Studien aus, in denen bei Patienten nach zerebrovaskulären Ereignissen Aspirin mit Placebo oder niedrigdosiertem Aspirin (283/30 mg/d) verglichen wurde [16–23], ergibt sich ein sehr uneinheitliches Bild bezüglich der Veränderung von Endpunkten. So wurden sowohl zerebrovaskuläre [16, 18] als auch kardiale Ereignisse [17, 19, 23] unterschiedlich beeinflusst. Faßt man die Endpunkte Tod und/oder Schlaganfall zusammen, dann ergibt sich bei den verschiedenen Studien [16–23] eine relative Risikoreduktion von 14 %, eine absolute Risikoreduktion von 3,2 % und eine NNT von 31 Patienten. Die Unterschiede sind signifikant ($p < 0,001$) und das 95%-Konfidenzintervall der absoluten Risikoreduktion bewegt sich zwischen 4,9 % und 1,5 %.

Tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle wurden um relativ 29 % und absolut 3,7 % signifikant ($p < 0,001$) reduziert, die NNT lag bei 27 Patienten und das 95%-Konfidenzintervall der absoluten Risikoreduktion zwischen 4,8 % und 2,5 %. Dabei wurden nur die nicht tödlichen Schlaganfälle (19 % bzw. 2,7 %) und nicht die tödlichen Schlaganfälle reduziert. Die Gesamtmortalität wurde nicht verändert (11,1 %/10,5 %).

Als Einzelstudie umfaßte die ESPS2 [23] die größte Patientenzahl mit 6602 Patienten, die mit 2 x 25 mg/d Aspirin bzw. Placebo behandelt wurden. Die Basischarakteristika der beiden Behandlungsgruppen waren vergleichbar. Innerhalb von zwei Jahren wurden die primären Einzel-

endpunkte Schlaganfall und/oder Tod um 13 % bzw. 2,9 % signifikant ($p = 0,046$) reduziert (NNT: 34 Patienten), nicht jedoch die Gesamtmortalität (11,04 %/12,25 %) und auch nicht die tödlichen Schlaganfälle (1,2 %/1,3 %), so daß die signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes Tod, Schlaganfall und/oder Tod auf die signifikante Verringerung der nicht tödlichen Schlaganfälle zurückzuführen ist (11,3 %/13,8 %).

Im Vergleich zu den anderen Studien [16–23] ergab somit die ESPS2-Studie mit 50 mg/d Aspirin eine vergleichbare Reduktion der nicht tödlichen Schlaganfälle (RRR 19 % bzw. 18 %, ARR 2,7 % bzw. 2,6 %, NNT 37 bzw. 39 Patienten). Blutungen traten unter Aspirin signifikant häufiger, Diarrhöen signifikant weniger häufig als unter Placebo auf.

Dipyridamol

Umfangreiche zusammenfassende Daten mit Dipyridamol [24] ergaben bei den Endpunkten vaskulärer Tod und Ereignisse nur bei dem Vergleich von Dipyridamol mit Kontrollen eine grenzwertig signifikante Reduktion vaskulärer Ereignisse um 10 % relativ und um 1,2 % absolut (NNT 83). Dabei ergab sich bezüglich der Wirksamkeit nur bei Dosen von 400–800 mg/d eine signifikante Reduktion um 13 % relativ und um 2,5 % absolut (NNT 40).

Die sekundär präventive Wirksamkeit von Dipyridamol bei zerebrovaskulären Ereignissen scheint somit geringer als die von Aspirin zu sein und nur bei höheren Dosen (über 400 mg/d) aufzutreten. Unter Dipyridamol kam es signifikant häufiger zu Diarrhöen und Kopfschmerzen als unter Placebo.

Acetylsalicylsäure in Kombination mit Dipyridamol

In der ESPS-Studie [25] wurden 2500 Patienten nach zerebrovaskulärem Ereignis randomisiert mit der Kombination von 3 x 325 mg/d ASS plus 3 x 75 mg/d Dipyridamol bzw. Placebo behandelt. Tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle und der Tod (primärer Endpunkt) traten nach zwei Jahren signifikant ($p < 0,001$) weniger häufig in der Verumgruppe als unter Placebo (15,2 %/22,6 %) auf. Die relative und absolute Risikoreduktion betragen 33 % bzw. 7,4 %, die NNT lag bei 14 Patienten, wobei alle Einzelendpunkte (Tod, nicht tödliche Schlaganfälle, tödliche Schlaganfälle) signifikante Reduktionen des Risikos zeigten.

Die Aussagekraft der Studie wird jedoch dadurch beeinträchtigt, daß Basischarakteristika nicht angegeben sind und somit die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen nicht überprüfbar ist, 30 % der Patienten ausgefallen sind und das Ergebnis der Per-Protokoll-Analyse besser ausgefallen ist als das der Intention-to-treat-Analyse.

Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, ein Ulkus, Parästhesien, Blutungen, Müdigkeit und Schlaflosigkeit traten unter der Kombination von Aspirin und Dipyridamol signifikant häufiger als unter Placebo auf.

In der ESPS2-Studie [23] wurde auch ein Vergleich von 2 x 25 mg/d ASS plus 2 x 200 mg/d Dipyridamol in retardierter Form mit Placebo und 50 mg/d ASS bzw. 2 x 200 mg/d Dipyridamol m. r. vorgenommen. Beim Vergleich der Kombi-

nation mit den Einzelsubstanzen ergab sich keine Überlegenheit von ASS + Dipyridamol gegenüber ASS und Dipyridamol beim kombinierten primären Endpunkt Schlaganfall und/oder Tod. Die Überlegenheit bei den Schlaganfällen war nur durch die Reduktion der nicht tödlichen Schlaganfälle bedingt. Der Tod war in der Kombinationsgruppe mit 11,2 % geringfügig höher als in der ASS-Gruppe (11,0 %). Die Anzahl der bewahrten Patienten in der Kombinationsgruppe unterschied sich bei den Schlaganfällen nur wenig gegenüber der ASS-Gruppe mit 30/29 Patienten auf 1000 Patienten über 2 Jahre. In der Kombinationsgruppe starben 3 Patienten mehr, während unter ASS 13 Patienten gerettet wurden.

Faßt man alle ischämischen Ereignisse zusammen (sekundärer Zielparameter), wird durch die Kombination eine deutlichere Risikoreduktion erreicht als durch Einzelsubstanzen, wobei die besseren Ergebnisse der Kombinationstherapie auf die Reduktion der nicht tödlichen ischämischen Ereignisse zurückzuführen sind.

In der Kombinationsgruppe kam es signifikant häufiger zu Diarrhöen und Kopfschmerzen als bei den Einzelsubstanzen, und Abbrüche waren signifikant häufiger wegen gastrointestinaler Blutungen (0,73 % gegenüber 0,48 % und 0,06 %). Somit ist eine Kombination von 50 mg/d ASS und 400 mg/d Dipyridamol m. r. in entscheidenden Endpunkten einer Monotherapie mit ASS oder Dipyridamol nicht überlegen.

Auch die ESPRIT-Studie [26] an 2763 Patienten nach durchgemachtem zerebrovaskulären Ereignis zeigte nach einer Behandlung über 3 ½ Jahre mit 30–325 mg/d Aspirin plus 2 x 200 mg/d Dipyridamol in retardierter Form gegenüber Aspirin bei vergleichbaren Basischarakteristika in beiden Behandlungsgruppen keine signifikante Überlegenheit der Gesamtmortalität und tödlichen Endpunkte gegenüber Aspirin.

Faßt man alle Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödliche Schlaganfälle, nicht tödliche Myokardinfarkte und nicht tödliche größere Blutungen in einem kombinierten primären Endpunkt zusammen, dann ergibt sich eine signifikante Reduktion des relativen Risikos um 19 % und des absoluten Risikos um 3 % (NNT: 33 Patienten). Man ging von einer relativen Risikoreduktion von 20–25 % und einer Power von 80 % aus. Bei einer Risikoreduktion von 19 % dürfte die Power von 80 % nicht erreicht worden sein.

Tödliche Schlaganfälle traten nicht signifikant weniger häufig unter der Kombinationstherapie und tödliche Myokardinfarkte nicht signifikant häufiger unter der Kombinationstherapie auf. Ein erstes Ereignis als Schlaganfall oder kardiales Ereignis trat nicht unterschiedlich häufig in den beiden Behandlungsgruppen auf. Auffallend ist, daß Blutungen in der Kombinationstherapie weniger häufig aufgetreten sind, wobei allerdings die ASS-Dosis in der ASS-Gruppe etwas höher war (72/73,5 mg/d). Somit ergibt sich beim Vergleich von ASS + Dipyridamol mit ASS allein, daß nur nicht tödliche Schlaganfälle, nicht jedoch tödliche Ereignisse reduziert werden können.

Clopidogrel

In der CAPRIE-Studie [27] wurden 19.185 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt oder symptomatischer atherosklerotischer peripherer arterieller Krank-

heit über 2 Jahre randomisiert mit 1 x 75 mg/d Clopidogrel bzw. 1 x 325 mg/d Aspirin behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt (ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulär bedingter Tod) war nur knapp signifikant ($p = 0,049$) weniger häufig in der Clopidogrel- gegenüber der Aspirin-Gruppe (9,8 %/10,7 %). In der präspezierten Subgruppe der Patienten mit erlittenem Schlaganfall bestanden in den beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede bei nicht tödlichen und tödlichen Schlaganfällen (9,22 %/9,96 % bzw. 0,53 %/0,50 %).

Die MATCH-Studie [28] verglich bei 7599 Patienten mit frischem ischämischen Schlaganfall oder TIA und zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren randomisiert und doppelblind über 18 Monate die Kombination von 75 mg/d Clopidogrel und 75 mg/d Aspirin mit der Monotherapie von 75 mg/d Clopidogrel. Ischämische Schlaganfälle, Myokardinfarkte, vaskulär bedingter Tod oder eine Rehospitalisierung wegen einer akuten Ischämie im Herz-Kreislauf-System (primärer Endpunkt) waren in der Kombinations- gegenüber der Monotherapiegruppe nicht signifikant unterschiedlich häufig (15,7 %/16,7 %), insbesondere kam es nicht signifikant unterschiedlich häufig zu Schlaganfällen (8,9 %/9,1 %). Blutungen waren allerdings unter Clopidogrel + Aspirin signifikant häufiger als unter Clopidogrel (12,3 %/5,3 %), wobei auch signifikante Unterschiede zuungunsten der Kombinationstherapie bei lebensbedrohlichen, größeren und kleineren, primär intrakraniellen und nicht tödlichen Blutungen bestanden.

Auch die Prüfung von 75 mg/d Clopidogrel und 75–162 mg/d Aspirin gegenüber Aspirin allein in der randomisierten CHARISMA-Studie [29] ergab bei 15.603 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren keine signifikante Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkte und ischämischer Schlaganfälle, jedoch signifikant häufiger schwere und mittelschwere Blutungen bei der Kombinations- gegenüber der Monotherapie. Lediglich nicht tödliche Schlaganfälle waren unter Clopidogrel + Aspirin signifikant etwas weniger häufig als unter Aspirin (1,9 %/2,4 %).

Clopidogrel (75 mg/d) zusammen mit Aspirin (75–100 mg/d) war auch in der ACTIVE W-Studie [30] gegenüber Warfarin (INR 2,0–3,0) bei 6706 Patienten ≥ 75 Jahre mit Hypertonie, früherem Schlaganfall oder TIA, Vorhofflimmern und kardiovaskulären Risikofaktoren nicht überlegen. Schlaganfälle traten in der Antikoagulationsgruppe signifikant weniger häufig als unter Plättchenaggregationshemmern auf (1,75 %/3,0 %). Auch Blutungen waren in der Gruppe der Patienten, die mit oraler Antikoagulation behandelt wurde, signifikant weniger häufig. In der Studie profitierten jedoch in erster Linie die Patienten, die schon zuvor auf eine Therapie mit Antikoagulation eingestellt waren und nicht die Patienten, die neu die Kombinationstherapie mit Plättchenaggregationshemmern erhielten.

Schlußfolgerung

Schlaganfälle gehören zu den häufigsten Erkrankungen, wobei sich eine Abnahme der Prävalenz durch die Pharmakotherapie erkennen läßt.

Mit Acetylsalicylsäure konnte bei Patienten nach zerebrovaskulären Ereignissen eine relative und absolute Risikoreduktion nicht tödlicher Schlaganfälle von ca. 20 % bzw. 2,5 % mit einer NNT von 40 Patienten erreicht werden,

wobei die optimale Dosis zwischen 75 und 150 mg/d liegen könnte. Die Studien mit Dipyridamol hingegen ergaben nur eine relative und absolute Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse um etwa 10 % bzw. 1,2 % (NNT ca. 80 Patienten), wobei Dosen von über 400 mg/d unretardierter Formulation am wirkungsvollsten waren. Durch die Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol retardierter Form konnten im Vergleich zu den Einzelsubstanzen die Risiken für nicht tödliche Ereignisse, jedoch nicht für tödliche Endpunkte weiter reduziert werden.

Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin ergab keine Vorteile bei der Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse. Aber auch die Kombination von Clopidogrel und Aspirin gegenüber Clopidogrel oder Aspirin allein oder gegenüber einer oralen Antikoagulation führte bei keiner verbesserten Wirksamkeit vermehrt zu Blutungen.

Relevanz für die Praxis

- Durch die Pharmakotherapie ist eine Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls möglich.
- Zur Sekundärprävention mit Plättchenaggregationshemmern sollte in erster Linie Acetylsalicylsäure eingesetzt werden.
- Eine Kombination von Acetylsalicylsäure und Dipyridamol ergibt keine weitere Senkung des kardiovaskulären Risikos.
- Clopidogrel empfiehlt sich nur bei Unverträglichkeit von Acetylsalicylsäure.
- Bei der Kombination von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure ist mit vermehrten Blutungen zu rechnen, ohne daß die Wirksamkeit verbessert wird.

Literatur:

1. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363: 1925–33.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028–34.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143–52.
4. McFate Smith W. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. U.S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. *Circ Res* 1977; 40 (Suppl 1): 98–105.
5. Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 316: 1261–7.
6. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Group on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). *Brit Med J* 1989; 298: 1552–6.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
8. MRC-Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Brit Med J* 1992; 304: 405–12.
9. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
10. Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237–45.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-EUR) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–63.

12. Lisheng L, Ji GW, Lansheng G et al for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823–9.
13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
14. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
15. 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.
16. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M et al. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5–14.
17. Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke* 1983; 14: 15–22.
18. Boysen G, Sørensen PS, Juhler M et al. Danish Very-Low-Dose Aspirin After Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1988; 19: 1211–5.
19. UK-TIA Study Group. United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *BMJ* 1988; 296: 316–20.
20. 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: 1261–6.
21. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345–9.
22. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? *Stroke* 1993; 24: 1125–8.
23. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
24. DeSchryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2003.
25. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). *Lancet* 1987; 2: 1351–4.
26. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–73.
27. CAPRIE-Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
28. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–7.
29. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
30. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.

Prof. Dr. med. Konrad Wink

Medizinstudium in Tübingen und Freiburg. 25jährige klinische Tätigkeit am Klinikum Essen der Ruhruniversität Bochum, an der Medizinischen Klinik der Universität Freiburg und als Chefarzt der Inneren Abteilung im Kreiskrankenhaus Aurich auf internistischem und kardiologischem Gebiet mit Schwerpunkt invasive und nichtinvasive Diagnostik. Ab 1989 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn. Seit 1996 ordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Berlin, seit 2000 Vorsitzender des Ärztessausschusses „Arzneimittelsicherheit“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stetige Lehrtätigkeit an der Universität Freiburg mit Seminaren über klinische Arzneimittelprüfung sowie Bewertung und Interpretation von wissenschaftlichen Studien. Autor zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen und Bücher.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)