

Vastine:

Vähentääkö dipyridamoli valtimotukosten vaaraa?

Aivoinfarktin Käypä hoito -suositustyöryhmä päivittää parhaillaan vuoden 2006 suositusta. Luonnos on lähdössä lausuntokierrokselle, ja sen vuoksi työryhmä ei halunnut kirjoittaa vastinetta Antti Muurosen ja Ali Bardyn kirjeeseen toimitukselle. Niinpä lehden toimitus pyysi minua kirjoittamaan sen, kun olen vetänyt aivoverenkierron häiriöitä koskevia hoitosuositusprojekteja vuodesta 1977, mukaan luettuna vuoden 2006 Käypä hoito -suositus (Aho ym. 1979, Simonen ym. 1989). Suosituin tehtävään hieman vastahakoisesti, sillä kirjeen molemmat kirjoittajat ovat paitsi hyviä ystäviäni myös arvostamiani ammattimiehiä. Päätin kuitenkin osallistua keskusteluun, jotta Käypä hoito -suositusta päivittävä työryhmä ei joutuisi kesken työnsä ottamaan kantaa Muurosen ja Bardyn kirjeeseen ja siten naulaamaan kantaansa tässä vaiheessa.

ESPS-2-tutkimuksessa oli mukana yksi tutkija, joka runoili aineistoon potilaita ja heille aivoinfarkteja. Kun petos paljastui, nämä te-

kaistut potilaat aivoinfarkteineen poistettiin tutkimuksen tietokannasta ennen kuin se lukittiin ja analysoitiin. Puhdistetun aineiston perusteella yhdistelmähoito todettiin 3 % lumehoitoa tehokkaammaksi aivoinfarktien ehkäisyssä. Muuronen ja Bardy pitävät eroa vähäisenä ja epäilevät muutenkin tutkimuksen luotettavuutta. Kannattaa kuitenkin muistaa, että kun kyseessä on törkeä huijaus ja sen tekijä on kuuluisa ja arvostettu tutkija, on tarkistustyössä pakko hankkia vedenpitävä näyttö, ennen kuin huijari voidaan paljastaa ja tekaistut potilaat keksittyine päätetapahtumineen poistaa tutkimuksen tietokannasta ja analyyseistä. Tarkistuksen kunniaksi on sanottava, että tämä näyttö hankittiin ja tutkimuksen luotettavuus pelastettiin. ESPS-2:n kuten myös ESPS 1:n arvoa meille suomalaisille lisää se, että aineistoissa oli huomattava määrä suomalaisia potilaita, joten tutkimuksen tulokset pätevät meillä (ESPS Group 1990, Diener ym. 1996). On myös syytä muistaa, että aivo-

infarktin muidenkin estohoitojen tehot ovat samanveroiset (Hankey ja Warlow 1999). Potilasmäärä, joka täytyy hoitaa, jotta yksi pääte-tapahtuma estettäisiin (number needed to treat, NNT), on esimerkiksi verenpainelääk-keillä suurempi kuin ASAn ja dipyridamolin yhdistelmällä, eikä kukaan kiistä verenpaine-taudin hoidon merkitystä aivoinfarktin ja ai-voverenvuodon ehkäisyssä.

Kantani oli varsin samanlainen Muurosen ja Bardyn nyt esittämän kanssa parikymmen-tä vuotta sitten, kun kirjoitin Rainer Fogel-holmin kanssa pääkirjoituksen Duodecimiin (Kaste ja Fogelholm 1990). Se oli samanlai-nen vielä muutama vuosi myöhemmin, kun kirjoitin aiheesta Henry Barnettin ja kumppa-neiden kanssa Strokeen (Barnett ym. 1996). Sen jälkeen on kuitenkin tullut uutta tietoa, kuten ESPRIT-tutkimus, johon Muuronen ja Bardy viittaavat, ja hoitosuosituksia, jotka ovat pakottaneet minut muuttamaan kantaani. Aivoinfarktin Käypä hoito -suositus 2006:n lisäksi myös Antithrombotic Trialists' Col-laborationin meta-analyysi vuodelta 2002, Cochrane Systematic Review vuodelta 2007 (De Schryver ym.), American Heart Associationin ja American Stroke Associationin päi- vitetty hoitosuositus vuodelta 2008 (Adams ym.) sekä European Stroke Organisationin päivitetty suositus vuodelta 2008 ovat pääty-neet suosittamaan pelkän ASAn sijaan ASAn ja dipyridamolin yhdistelmää tai klopido-gree- lia TIA- ja aivoinfarktipotilaille aivoinfarktin sekundaaripreventioon.

Näiden suositusten jälkeen vuonna 2008 julkaistiin New England Journal of Medicines-sä PRoFESS-tutkimus (Sacco ym.). PRoFESS on toistaiseksi suurin tutkimus, jossa pyrittiin estämään aivoinfarktipotilaille aivoinfark-tin uusiminen, sydäninfarkti ja verisuonisai-rauden aiheuttama kuolema. Tutkimukseen osallistui yli 20 000 potilasta 35 maasta, nii-den joukossa oli myös Suomi. Tutkimukses-sa verrattiin ASAn ja dipyridamolin yhdis-telmää klopido-gree- liin, joka oli jo aiemmin

osoitettu ASAA tehokkaammaksi sydän- ja verisuonisairauksien sekundaaripreventiossa (CAPRIE Steering Committee 1996). Hy-poteesi PRoFESS-tutkimusta aloitettaessa perustui epäsuoriin vertailuihin, joissa yhdis-telmä ASA + dipyridamoli näytti olevan tehok-kaampi kuin klopido-gree- li. Näin ei kuitenkaan todettu PRoFESS-tutkimuksessa, vaan mo-lemmat tutkitut vaihtoehdot olivat yhtä hyviä. Kun näin kävi, oliko tutkimus sitten tarpeeton ja tulokset hyödyttömiä? Eivät suinkaan. Ai-voinfarktipotilaita hoitavan lääkärin kannalta tulos oli hyvä, sillä hän voi nyt valita kahdes-ta hyvästä vaihtoehdosta potilaalleen parhai-ten sopivan. PRoFESS-tutkimus osoitti, että ASAn ja dipyridamolin yhdistelmä ei ehkäise vain aivoinfarkteja vaan myös sydäninfarkte-ja aivoinfarktipotilaille. Näyttö tästä puuttui aiemmin yhdistelmähoidon osalta. PRoFESS-tutkimus osoitti myös, että klopido-gree- li eh-käisee aivoinfarktipotilaille sydän- ja verisuo-nitapahtumien lisäksi aivoinfarkteja. Näyttö tästä puuttui klopido-gree- liltä aiemmin. Tässä yhteydessä on syytä huomata, että PRoFESS-tutkimuksessa kumpaakaan lääkevaihtoehtoa ei verrattu lumelääkkeeseen vaan tehokkaaseen lääkkeeseen.

ASAn ja dipyridamolin yhdistelmä on edel-leen hyvä vaihtoehto aivoinfarktin uusimisen ehkäisyssä ja niin on myös klopido-gree- li, kun potilaan riski saada uusi aivoinfarkti ei toden-näköisesti johdu hyytymästä, joka lähtee sydä-mestä. Jään odottamaan, mihin aivoinfarktin Käypä hoito -suositusta päivittävä työryhmä päättyy Muurosen ja Bardyn esille nostamassa kysymyksessä. Kentän palaute on tärkeää hoi-tosuosituksen käyttökelpoisuutta ja päivitys-tarvetta punnittaessa. Tämän vuoksi Suomen Neurologisen Yhdistyksen AVH-jaosto järjes-ti vuonna 2008 symposiumin ”Kaksi vuotta Käypä hoito -suosituksesta, mikä muuttu-nut”. ■

MARKKU KASTE, neurologian emeritusprofessori
Aivoinfarktin Käypä hoito -suositusta 2006 laatineen
työryhmän puheenjohtaja

KIRJALLISUUTTA

- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, ym. American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39:1647–52.
- Aho K, Fogelholm R, Kaste M, ym. Aivohalvaus. Tutkimus- ja hoitokäytäntö. Helsinki: Kyrrii Oy, 1979.
- 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.
- Barnett HJM, Kaste M, Meldrum H, Eliasziw M. Aspirin dose in stroke prevention. Beautiful hypotheses slain by ugly facts. *Stroke* 1996;27:588–92.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
- De Schryver E, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001820. DOI: 10.1002/14651858.CD001820.pub3
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1–13.
- The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
- ESPS Group. European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990; 21:1122–30.
- Hankey G, Warlow C. Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457–63.
- Kaste M, Fogelholm R. Trombosyytteihin vaikuttavien lääkeaineiden käyttö aivoverenkierron iskeemisissä häiriöissä. *Duodecim* 1990;106:855–7.
- Matchar DB. The value of stroke prevention and treatment. *Neurology* 1998; 51:31–5.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, ym. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–51.
- Simonen O, Kaste M, Sivenius J, ym. Aivoverenkiertohäiriöt. Vaaratekiöt, ehkäisy, tutkimuksen, hoidon ja kuntoutuksen järjestäminen. Helsinki: Valtion painatuskeskus, 1989.