

Sekundärprävention der zerebralen Ischämie mit Thrombozytenfunktionshemmern

# Keine Vorteile durch Triple-Plättchenhemmung

**Fragestellung:** Ist eine dreifache Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel und Dipyridamol einer Monotherapie mit Clopidogrel oder der Kombinationstherapie von ASS und Dipyridamol bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie überlegen?

**Hintergrund:** Für die Sekundärprävention des akuten ischämischen Insults stehen im Moment in Deutschland ASS und Clopidogrel zur Verfügung. Die in Studien wirksame Kombination von ASS und Dipyridamol kann in Deutschland nicht zu Lasten gesetzlicher Krankenkassen verordnet werden. Das Risiko eines erneuten ischämischen Insultes ist am höchsten in den ersten vier Wochen nach dem initialen Ereignis. Deshalb wurde immer wieder versucht, mit potenterer Plättchenhemmender Therapie dieses Risiko zu minimieren. Die Kombination aus ASS und Clopidogrel war allerdings in der MATCH- und CHARISMA-Studie einer Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel nicht überlegen und führte zu vermehrten Blutungskomplikationen. Die englische Arbeitsgruppe wollte untersuchen, ob eine Dreifachtherapie einer Monotherapie oder einer dualen Plättchenhemmung überlegen ist.

Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2017 Dec 20. pii: S0140-6736(17)32849-0

**Patienten und Methodik:** Es handelte sich um eine internationale prospektive randomisierte offene Studie mit verblindeter Evaluation der Endpunkte bei Patienten mit ischämischem Insult oder TIA innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder eine Kombina-

tion von 75 mg Aspirin, 75 mg Clopidogrel und 200 mg Dipyridamol zweimal täglich oder eine Monotherapie mit Clopidogrel oder eine Kombination von Aspirin und Dipyridamol. Die Studienmedikation wurde über 30 Tage gegeben. Der primäre Endpunkt war das erneute Auftreten eines Schlaganfalls oder einer TIA in den nächsten 90 Tagen. Die Schwere der Schlaganfälle wurde mit der Rankin-Skala erfasst.

**Ergebnisse:** Zwischen April 2009 und März 2016 wurden 3.096 Teilnehmer in 106 Krankenhäusern in vier Ländern rekrutiert und randomisiert. Im März 2016 wurde die Studie dann vom Sicherheitskomitee der Studie abgebrochen. Die Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt, 63% waren Männer und 72% hatten einen ischämischen Insult erlitten.

Bezüglich des primären Endpunktes ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen. In der Triple-Therapiegruppe kam es zu 93 Schlaganfällen (6%) und in der Kontrollgruppe zu 105 Schlaganfällen (7%) mit einer Odds Ratio von 0,90 und einem p-Wert von 0,47. Der funktionelle Outcome war nach 90 Tagen identisch.

Es ergab sich eine signifikante Erhöhung von Blutungskomplikationen mit 305/1.541 (20%) in der Triple-Therapiegruppe und 139/1.531 (9%) in der Kontrollgruppe. Dies entspricht einer Odds Ratio von 2,54, die mit einem p-Wert von 0,001 signifikant war. Das Ergebnis war auch für tödliche oder schwere Blutungen signifikant mit 39 versus 17 Ereignissen und für intrazerebrale Blutungen mit 13 versus 4.

**Schlussfolgerungen:** Eine aggressive Triple-Therapie mit drei Thrombozytenfunktionshemmern reduziert im Vergleich zu einer dualen Plättchenhemmung oder einer Monotherapie mit ASS nicht das Risiko einer erneuten zerebralen Ischämie und führt zu einer erhöhten Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen.

– **Kommentar** von Hans-Christoph Diener, Essen

## Keine Auswirkungen auf die DGN-Leitlinien

Das Ergebnis der TARDIS-Studie war leider vorhersehbar. Betrachtet man die Geschichte der Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention des Schlaganfalls, hatten alle Studien mit einer potenteren Thrombozytenaggregation immer eine erhöhte Blutungsrate gegenüber einer Monotherapie gezeigt. Mit einer Ausnahme hatten alle Studien die beispielsweise eine duale Plättchenhemmung mit einer Monotherapie verglichen, erhöhte Blutungsraten und keinen therapeutischen Nutzen bezüglich der Verhinderung von Schlaganfällen. Zugegebenermaßen hatten die meisten früheren Studien die Langzeitwirkung einer aggressiven Plättchenhemmung untersucht, im vorliegenden Fall war die Behandlung nur über vier Wochen durchgeführt worden und die Endpunkte wurden nach drei Monaten erfasst. Die Ergebnisse der TAR-

DIS-Studie haben keine Auswirkungen auf die Leitlinien der DGN zur Sekundärprävention des Schlaganfalls.



Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Seniorprofessor für klinische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Essen  
E-Mail: h.diener@uni-essen.de