

Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer Einsatz in der Hausarztpraxis

DEGAM-Leitlinie Nr. 16

Stand September 2016

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel: +49 (0)40 7410-59769
Fax: +49 (0)40 7410-53681
leitlinien@degam.de

DEGAM 2016

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin
Herstellung: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin
Stand: (Dezember 2015)
Revision geplant: Dezember 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie. Die DEGAM übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Bewertung der Evidenz der zugrundeliegenden Literatur

Die Empfehlungen und Belege in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrunde liegenden Studien bewertet. Um diese nachvollziehbar zu dokumentieren, werden für jede in dieser Leitlinie formulierte Empfehlung die Beurteilungskriterien angegeben.

Level of evidence

Der Evidenzlevel der Empfehlungen wird aufgrund des Studiendesigns beurteilt (römische Ziffer I-IV). Die Einstufung des Studiendesigns beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen.

Codierung des Studiendesigns:

Code	Anforderungen an die Studien
I	Metaanalyse bzw. systematische Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien
II	gut angelegte, nicht randomisierte, kontrollierte oder experimentelle Studie
III	gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studie Vergleichsstudie, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studie
IV	Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung

Empfehlungsgrad

Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden Stufen der „Stärke der Empfehlung“ abgeleitet (Empfehlungsgrad A bis C). In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind jedoch möglich. (Weitere Erläuterungen siehe DEGAM-Autorenmanual [http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Hinweise fuer Autoren /Autorenmanual_2000.pdf](http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Hinweise_fuer_Autoren/Autorenmanual_2000.pdf)).

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Fragestellung
A	hohe Empfehlungsstärke
B	mittlere Empfehlungsstärke
C	niedrige Empfehlungsstärke

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in einem separaten [Methodenbericht](#) und einem [Evidenzbericht](#) ausführlich dokumentiert (<http://www.degam.de/leitlinien-51.html>).

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACP	American College of Physicians
ACS	Akutes koronares Syndrom
ACVB	Aorto-coronary vessels bypass = Bypass-Operation am Herzen
AHA	American Heart Association
AMR	Arzneimittelrichtlinien
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungs-Gesetz
ARC	Australian Resuscitation Council
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts
BMS	Bare Metal Stent = Unbeschichteter Stent
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall, Vertrauensbereich
DAPT	Duale Plättchenhemmung
DDD	Defined Daily Dose - Definierte Tagesdosis
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland - erste Erhebungswelle
DES	Drug eluting stent = beschichteter Stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice – keine höhergradige Evidenz
GP IIb/IIIa	Platelet Glycoprotein Inhibitor (Etiibatide, Tirofiban)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendation – Stärke der Empfehlung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Clinical Excellence, Großbritannien
NNT	Number needed to treat
NOAK	Neue Orale Antikoagulantien
NSTEMI	Non ST-Elevation Myocardial Infarction – keine ST-Strecken-Hebung
NZARC	New Zealand Resuscitation Council
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonen-Pumpen-Inhibitor
PTCA	Perkutane transvaskuläre Koronarangioplastie (Katheter-Ballon-Dilatation einer Koronararterie)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction – ST-Strecken-Hebungs-Infarkt
TAH	Thrombozyten-Aggregationshemmer
TIA	Transitorisch ischämische Attacke

Inhalt

1	Zielgruppe, Adressaten, Zielsetzung der Leitlinie	6
2	Epidemiologie	7
2.1	Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen	7
2.2	Natürlicher Verlauf koronarer Erkrankungen	7
2.3	Entwicklung der Thrombozyten-Aggregationshemmer	7
2.4	Pharmakoepidemiologie der neuen Thrombozyten-Aggregationshemmer	8
3	Quell-Leitlinien und weitere in die Recherche einbezogene Leitlinien	10
4	Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer	11
4.1	Eigenschaften neuer Thrombozyten-Aggregationshemmer	11
4.1.1	Pharmakologische Eigenschaften	11
4.1.2	Zulassungsstatus	14
4.1.3	Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)	15
4.2	Leitlinien-Empfehlungen	16
4.2.1	Empfehlungen zu ASS	16
4.2.2	Empfehlungen zu Clopidogrel	18
4.2.3	Empfehlungen zu Prasugrel	24
4.2.4	Empfehlungen zu Ticagrelor	25
4.2.5	Empfehlungen zum Einsatz von Thrombozyten-Funktionstests	27
4.2.6	Empfehlungen zur Triple-Therapie	28
4.2.7	Empfehlungen zur Triple-Therapie mit NOAK	30
4.2.8	Empfehlungen zum Wechsel zwischen Thrombozyten-Aggregationshemmern	30
5	Zusammenfassung der Empfehlungen (identisch mit S1-Handlungsempfehlung)	32
6	Methodik, Beweise und Auswahlkriterien	35
7	Verbreitungs- und Implementierungsplan	35
8	Evaluation und vergleichbare Leitlinien	35
9	Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	35
10	Autoren, Kooperationspartner und Konsensusverfahren	36
10.1	Autoren der Leitlinie für die DEGAM	36
10.2	Rückmeldungen	37
10.2.1	Teilnehmer an der Panelbefragung und Paten der Leitlinie	37
10.2.2	Teilnehmer am Praxistest	37
10.2.3	Rückmeldungen zur Leitlinie durch Einzelpersonen	38
10.3	DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien	38
11	Literaturverzeichnis	40

1 Zielgruppe, Adressaten, Zielsetzung der Leitlinie

Zielgruppe der Leitlinie sind Personen, die nach Implantation eines Stents, nach Herzinfarkt oder Schlaganfall die Indikation zum Einsatz eines Thrombozyten-Aggregationshemmers haben.

Adressaten der Leitlinie sind die allgemeinärztlichen und internistischen Hausärztinnen und Hausärzte auf der primärärztlichen Versorgungsebene. „Dem entsprechend waren am Panel- und am Praxistest neben Ärztinnen und Ärzten für Allgemeinmedizin auch hausärztliche Internistinnen und Internisten beteiligt.

Ziel der Leitlinie ist es, ...

- die Sterbe- und Erkrankungsrate an kardiovaskulären Erkrankungen zu senken,
- Über-, Unter- und Fehlversorgung mit neuen Thrombozyten-Aggregationshemmern zu reduzieren,
- dazu beizutragen, dass Patienten nach akutem koronarem Syndrom eine ausreichende Behandlung mit Thrombozyten-Aggregationshemmern erfahren,
- Patienten mit einer Indikation sowohl für eine Antikoagulation als auch für eine Plättchenhemmung einerseits ausreichend zu behandeln, aber auch vor Blutungskomplikationen zu schützen.

Möglicherweise decken sich nicht alle Empfehlungen dieser Leitlinie mit denjenigen, mit denen Hausärztinnen und Hausärzte von kardiologischer oder neurologischer Seite konfrontiert werden. In Fällen, in denen es zu juristischen Auseinandersetzungen kommt, wird regelhaft die Leitlinie der eigenen Fachgesellschaft herangezogen, bei Auseinandersetzungen um die Gabe von Thrombozyten-Aggregationshemmern im hausärztlichen Bereich die vorliegende.

Die Spezifika des Hausarzt-Settings, insbesondere die teilweise lebenslange longitudinale Betreuung der Patienten und die Beschäftigung mit Multimorbidität und Multimedikation insbesondere bei vielen älteren Patientinnen und Patienten führen u.a. dazu, dass von den Hausärztinnen und Hausärzten á la long häufiger Komplikationen einer potenziell gefährlichen Therapie (hier vor Allem doppelte Plättchenhemmung und Triple-Therapie) gesehen werden. Hausärztinnen und Hausärzte neigen hier eher zu einem vorsichtigen Vorgehen.

Die vorwiegende Beschäftigung mit multimorbiden Menschen bewirkt regelhaft eine eher vorsichtige Haltung von Hausärztinnen und Hausärzten gegenüber potenziell schädlichen Behandlungen.

2 Epidemiologie

Zu epidemiologischen Betrachtungen zum Einsatz neuer Thrombozyten-Aggregationshemmer (TAH) gehören Daten zur Häufigkeit der kardiovaskulären Erkrankungen wie auch zur Häufigkeit der Verschreibung neuer TAH.

2.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Betrachtet man die Datenlage zur Epidemiologie (Deutschland) der KHK und ihrer Risikofaktoren Diabetes, Rauchen, Übergewicht, Hypertonie und Hypercholesterinämie, so gibt es keine einheitliche Datenerhebung. Die vorhandenen Daten werden aus verschiedenen Datenquellen gewonnen und im Gesundheitssurvey des RKI referiert. 2003 verstarben ca. 400 000 Personen an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems. Bei Männern und Frauen war die KHK die häufigste Todesursache 2004[1,2].

KHK (Inzidenz): Auch wenn die Mortalität der KHK seit 1990 rückläufig ist, wurden 2003 6,5% aller Todesfälle der Frauen und 8,7% aller Todesfälle der Männer durch einen Herzinfarkt verursacht. Allerdings ist die Inzidenz des Herzinfarktes bei Männern seit 1990 rückläufig, wogegen sie bei Frauen ansteigt. 2002 betrug die Inzidenz bei Männern altersstandardisiert bei allen Altersklassen 0,5% bzw. 12% bei den über 60-Jährigen. Die jährliche Sterblichkeit an KHK betrug bei allen Männern 0,2% bzw. 10% bei den über 60-Jährigen. Bei Frauen betrug 2002 die KHK-Inzidenz 0,2% bzw. 8% bei den über 60-Jährigen und die Sterblichkeit an KHK 0,1% bzw. 6,5% bei den über 60-Jährigen, d.h. das Verhältnis von Männern zu Frauen ist bei Morbidität und Mortalität 2:1.

Die Lebenszeitprävalenz der KHK betrug im BGS98 (1998) bei Männern 12,1% und im DEGS1 (2011) 12,3%, bei Frauen waren es 1998 8,9 % und 2011 6,4%[3].

2.2 Natürlicher Verlauf koronarer Erkrankungen

Diese Leitlinie unterscheidet wie alle Leitlinien international zwischen

- **Stabiler KHK** (Erkrankung gesichert, entweder asymptomatisch oder mit Beschwerden maximal nach NYHA II ohne Progredienz, kein akutes koronares Ereignis im zurückliegenden Jahr)
- **Akutem koronarem Syndrom** mit den Sub-Entitäten NSTEMI und STEMI.

Nach einem akuten koronaren Syndrom ist das Risiko für ein Rezidiv-Ereignis hoch: 9-10% im ersten Jahr. Die meisten Ereignisse geschehen in den ersten 3 Monaten nach ACS [4]. Die Prognose wird neben einem Rezidiv-Infarkt durch kardiale Dekompensationen und lebensbedrohliche Arrhythmien bestimmt. Bei stabiler KHK ist das Infarktrisiko mit einer geschätzten jährlichen Infarktrate von 2%erheblich niedriger [5].

2.3 Entwicklung der Thrombozyten-Aggregationshemmer

Seit den 1950er Jahren des 20. Jahrhunderts ist bekannt, dass Acetylsalicylsäure (ASS) die Thrombozyten-Aggregation hemmt und vor Herzinfarkten schützen kann. Seit den 1980er Jahren wird ASS routinemäßig im Zusammenhang mit Herzinfarkten eingesetzt. 1977 wurde durch Andreas Grüntzig die erste PTCA durchgeführt. In den 1990er Jahren wurden Metall-Stents (bare metal stents, BMS) entwickelt, um spastische Re-Stenosierungen nach PTCA zu verhindern. Im Rahmen der Einführung von PTCA und Stents gewannen TAH zunehmend an Bedeutung.

1993 wurde das Thienopyridin Ticlopidin zusammen mit ASS zur Verhinderung von Stent-Thrombosen eingeführt. Seit 1996 wurde Clopidogrel an Stelle von ASS zur Verwendung bei stabiler KHK geprüft. Seit 1999 verdrängte Clopidogrel wegen dessen unerwünschter Wirkungen auf das

Blutbild das Ticlopidin im Zusammenhang mit dem Einsatz von Stents. Seit 2001 wird Clopidogrel bei ACS - unabhängig von der Art des Stents - verwendet.

Seit 2002 kamen unterschiedliche mit Medikamenten beschichtete Stents auf den Markt, die ihrerseits zur Verlängerung der DAPT führten. Seit 2009 steht Prasugrel, seit 2011 Ticagrelor in Konkurrenz zum Einsatz beim ACS.

Unbeschichtete Stents haben ein Risiko von 20-30% für angiographisch gesicherte Re-Stenosen nach 6-9 Monaten. Beschichtete Stents senken zwar die Häufigkeit von Re-Stenosen, können aber zu Stent-Thrombosen auch noch nach mehr als einem Jahr führen[6]. Die meisten Stent-Thrombosen treten früh (innerhalb der ersten 4 Wochen) oder spät (nach über einem Jahr) auf[7]. Frühe Stent-Thrombosen ereignen sich vor allem nach instabilem ACS[8].

Eine Behandlung mit einem Thienopyridin zu früh zu beenden, führt zu einem 10-fachen Anstieg von Stent-Thrombosen[9].

2.4 Pharmakoepidemiologie der neuen Thrombozyten-Aggregationshemmer

Für die Verordnung von Medikamenten durch Hausärzte zählt vorrangig der Nutzen bzw. das Nutzen-Schadens-Potenzial für die Patienten. Nichtsdestotrotz bewegen sich Hausärzte bei der Verordnung von Medikamenten nicht im luftleeren Raum, sondern sind zahllosen Vorschriften und Einschränkungen unterworfen. Zudem stehen Hausärzte als Vertragspartner der gesetzlichen Krankenversicherungen neben ihrem individuellen Behandlungsauftrag durch die Patienten in der Verantwortung gegenüber der Gesamtheit der Beitragszahler, Nutzen und Kosten von Medikamenten-Verordnungen in einem rationalen Verhältnis zu halten. Hieraus resultiert die Aufgabe, bei gleicher Wirkung preisgünstige Substanzen vorzuziehen. Es ist bekannt, dass manche Meinungsbildner Interessenkonflikte durch ihre Verquickungen mit der pharmazeutischen Industrie haben. Im ungünstigen Fall kann auch ein Interessenkonflikt von Verordnern daraus resultieren, dass sie ihren Patienten ein wirksameres Medikament vorenthalten, weil sie in Sorge um ihr Medikamenten-Budget agieren. Solche Interessenkonflikte sind nicht vermeidbar. Die Leser sollten sich ihrer bewusst werden.

Die Häufigkeit der Verordnung von Thrombozyten-Aggregationshemmern steigt kontinuierlich (dabei ist zu berücksichtigen, dass ASS häufig nicht rezeptiert, sondern von den Patienten selbst in der Apotheke gekauft wird). Die folgenden Abbildungen und Tabellen stammen aus dem Arzneiverordnungsreport 2014[10]. Wir danken den Autoren und dem Verlag für die freundliche Genehmigung zum Abdruck.

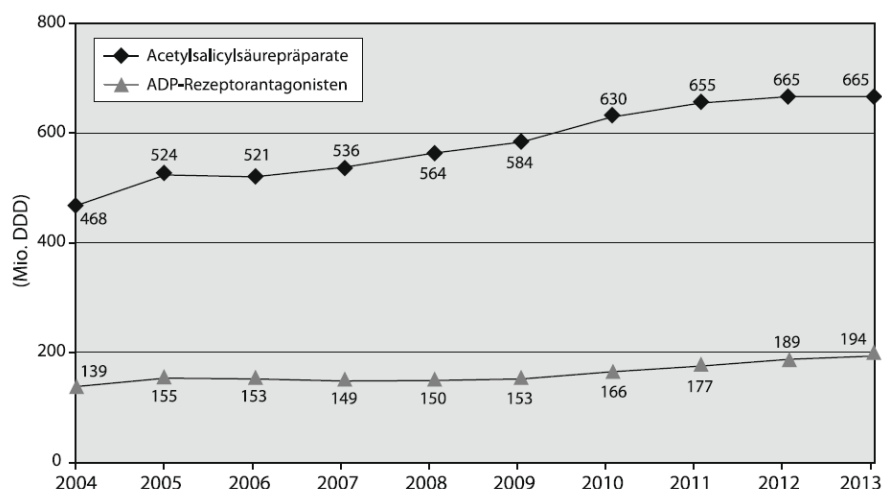


Abb.1 Verordnungen von Thrombozyten-Aggregationshemmern, Antikoagulantien und Fibrinolytika 2004 bis 2013. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Netto- kosten in €
Acetylsalicylsäure				
ASS 100-1 A Pharma	Acetylsalicylsäure	218,7	(+33,9)	0,03
Herz ASS/ASS-TAH-ratio-pharm	Acetylsalicylsäure	111,2	(-21,2)	0,04
ASS AL 100 TAH	Acetylsalicylsäure	110,6	(+2,5)	0,03
ASS 100 HEXAL	Acetylsalicylsäure	53,9	(+32,2)	0,04
ASS protect/100 STADA	Acetylsalicylsäure	37,8	(-32,9)	0,04
ASS AbZ protect	Acetylsalicylsäure	25,0	(+33,9)	0,03
Aspirin N/-protect	Acetylsalicylsäure	23,9	(-0,6)	0,11
ASS TAD	Acetylsalicylsäure	23,2	(-27,9)	0,04
ASS-CT TAH	Acetylsalicylsäure	15,3	(-40,0)	0,04
Godamed	Acetylsalicylsäure	10,9	(-8,4)	0,04
ASS-Actavis	Acetylsalicylsäure	2,0	(-1,2)	0,04
ASS Sandoz	Acetylsalicylsäure	2,0	(-30,6)	0,03
ASS Dexcel protect	Acetylsalicylsäure	1,9	(-14,7)	0,04
		636,4	(+1,2)	0,04
Kombinationspräparate				
Aggrenox retard	Dipyridamol Acetylsalicylsäure	29,7	(-11,9)	1,53
Dipyridamol ASS Beta	Acetylsalicylsäure Dipyridamol	1,3	(+717,0)	1,38
		31,0	(-8,5)	1,52
Summe		667,4	(+0,7)	0,10

Tab.1 Verordnungen von Acetylsalicylsäurepräparaten 2013. Angegeben sind die 2013 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2012 und die mittleren Nettokosten je DDD 2013.

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %	DDD-Netto- kosten in €
Clopidogrel				
Clopidogrel Heumann	Clopidogrel	69,0	(+414,0)	0,35
Clopidogrel Zentiva	Clopidogrel	26,3	(+205,2)	0,37
Clopidogrel TAD/-Krka	Clopidogrel	22,8	(-64,5)	0,59
Plavix	Clopidogrel	8,1	(-22,7)	2,28
Clopidogrel-1 A Pharma	Clopidogrel	6,8	(-38,7)	0,35
Clopidogrel-ratiopharm	Clopidogrel	5,4	(-58,5)	1,52
Iscover	Clopidogrel	4,0	(-24,8)	2,18
Clopidogrel-Actavis	Clopidogrel	3,4	(+80,7)	0,60
Clopidogrel AbZ	Clopidogrel	2,9	(-33,8)	0,38
Clopidogrel HEXAL	Clopidogrel	2,9	(-52,3)	1,53
Clopidogrel Hennig	Clopidogrel	2,0	(-19,9)	0,51
Clopidogrel Dr.Reddys	Clopidogrel	1,7	(-53,7)	0,60
		155,2	(+7,2)	0,61
Kombinationspräparate				
Duoplavin	Clopidogrel Acetylsalicylsäure	4,8	(-24,4)	1,38
Weitere ADP-Rezeptorantagonisten				
Brilique	Ticagrelor	13,5	(+88,5)	2,85
Efient	Prasugrel	13,1	(+22,0)	2,57
		26,6	(+48,5)	2,72
Summe		186,6	(+10,4)	0,93

Tab. 2 Verordnungen von ADP-Rezeptorantagonisten (P2Y₁₂-Rezeptor) 2013. Angegeben sind die 2013 verordneten Tagesdosen, die Änderungen gegenüber 2012 und die mittleren Nettokosten je DDD 2013.

In 2013 wurden TAH zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in folgenden Mengen verordnet (Zuwachs gegenüber 2012): Ticagrelor 13,5 Mio. DDD (88,5%), Prasugrel 13,1 Mio. DDD (22,0%), Clopidogrel 155,2 Mio DDD (7,2%).

3 Quell-Leitlinien und weitere in die Recherche einbezogene Leitlinien

Als wesentliche, weil in Deutschland von Kardiologen meist verwendete Quell-Leitlinien wurden die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Therapie der peripheren AVK 2011[11], des ACS/NSTEMI[12], des STEMI 2012[13] sowie der stabilen KHK 2013[14] identifiziert. Die Empfehlungen der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK[15] sowie hinsichtlich zerebrovaskulärer Erkrankungen die der Leitlinie des American College of Chest Physicians (ACCP)[16] wurden berücksichtigt. Um einen Selektions-Bias zu vermeiden, wurde zusätzlich eine systematische Leitlinien-Recherche in Pubmed durchgeführt. Das Ergebnis dieser Recherche mit den Kriterien zum Ein- und Ausschluss der gefundenen Leitlinien sowie eine Übersicht über die extrahierten Leitlinien-Empfehlungen ist auf <http://leitlinien.degam.de/> eingestellt.

Sämtliche einbezogenen Leitlinien wurden nach dem Deutschen Leitlinien-Bewertungs-Instrument (DELBI) bewertet. Dabei zeigten nicht alle Leitlinien eine ausreichende Qualität hinsichtlich der Systematik der Evidenzrecherche – insbesondere den ESC-Leitlinien fehlten Nachweise einer systematischen Evidenz-Recherche und -Aufarbeitung. Sie wurden dennoch in die vorliegende Leitlinie mit einbezogen, sofern die entsprechenden Empfehlungen nicht kontrovers sind – und weil insbesondere die Leitlinien der ESC für die deutsche Versorgungs-Realität eine hohe Relevanz besitzen.

Es wurden nur solche Leitlinien-Empfehlungen betrachtet, die für die hausärztliche Betreuung relevant sind. Empfehlungen, die einheitlich gegeben wurden, wurden unter Angabe der entsprechenden Referenzen übernommen. In Fällen, in denen die Empfehlungen zwischen verschiedenen Leitlinien divergierten bzw. nicht in diese Leitlinie übernommen werden sollten, wurden de-novo-Recherchen durchgeführt. Deren Ergebnisse sind im Methodenreport der Leitlinie ebenfalls unter <http://leitlinien.degam.de/> einzusehen.

Inzwischen wurde die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Sekundärprävention des ischämischen Insultes[17] sowie die der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßchirurgie[18] veröffentlicht. Ihre Empfehlungen wurden in die der vorliegenden Leitlinie einbezogen.

4 Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer

4.1 Eigenschaften neuer Thrombozyten-Aggregationshemmer

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor gehören zu den Antagonisten am thrombozytären P2Y₁₂-Rezeptor, der über die Bindung von ADP eine Aktivierung des Glykoprotein GPIIb/IIIc-Komplexes vermittelt. Dieser nimmt eine zentrale Funktion bei der Aggregation der Thrombozyten und deren Bindung an Fibrin ein. Chemisch unterscheiden sich die Mittel: Clopidogrel und Prasugrel gehören zu den Thienopyridinen, Ticagrelor zu den so genannten Cyclopentyltriazolopyrimidinen.

4.1.1 Pharmakologische Eigenschaften

Die pharmakologischen Eigenschaften von Clopidogrel[19], Prasugrel[20] und Ticagrelor[21] weisen Unterschiede auf.

Übersicht P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Rezeptorbindung	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Aktivierung	Prodrug	Prodrug	Aktive Form
Erhaltungsdosis / Tag	1 x 75mg	1 x 10mg	2 x 90mg
Loading-Dosis	300-600mg	60mg	180mg
Dosisreduktion	Keine empfohlen	5mg/d bei KG <60kg, ggfs. im Alter >75a	Keine empfohlen
Wirkdauer nach Therapieende	3-10 Tage	5-10 Tage	3-4 Tage
Absetzen vor OP (lt. Fachinfo)	5 Tage	7 Tage	7 Tage
Niereninsuffizienz*	Keine Anpassung	Keine Anpassung	Keine Anpassung
Leberinsuffizienz**	Keine Anpassung	Keine Anpassung	Keine Anpassung
Relevanz genetischer Polymorphismen	Für einige CYP2C19-Allele möglich	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Relevante pharmakokinetische Interaktionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Hemmstoffe von CYP3A4 und P-Glykoprotein erhöhen Spiegel
*Erfahrungen bei schwerer Niereninsuffizienz fehlen **Clopidogrel und Prasugrel bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert, Ticagrelor auch bei mäßiger			

Clopidogrel

Pharmakokinetik[19]: Clopidogrel ist als einfache Base sowie als Besilat-, Hydrogenchlorid- und Hydrogensulfat-Salz im Handel. Klinisch relevante Unterschiede zwischen den Zubereitungen hinsichtlich der Kinetik und pharmakologischen Wirkung sind nicht bekannt. Clopidogrel wird nach oraler Aufnahme rasch und weitgehend vollständig resorbiert und zu einem hohen Anteil (95%) reversibel an Plasmaproteine gebunden. Die Einnahme kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Clopidogrel ist ein inaktives Prodrug, das erst durch Metabolisierung in der Leber aktiviert wird. Zusammen mit den aktiven Metaboliten wird es überwiegend hepatisch eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen zwischen 6 und 8 Stunden. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit

Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht notwendig; allerdings sind die bisherigen Erfahrungen für Clopidogrel bei Nieren- oder Leberinsuffizienz beschränkt.

Pharmakodynamik: Clopidogrel bindet irreversibel am P2Y₁₂-Rezeptor. Wegen der notwendigen Aktivierung tritt die Wirkung bei Therapiebeginn mit der üblichen Tagesdosis von 75mg nur verzögert ein und ist erst ab dem 3. bis 7. Tag maximal. Eine Loading-Dose beschleunigt abhängig von ihrer Höhe den Eintritt der Wirkung: mit 300mg wird eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation nach etwa 24 Stunden, mit 600mg schon nach 12 Stunden erreicht. Nach Therapieende normalisiert sich die Thrombozytenaggregation entsprechend der Regenerationszeit der Thrombozyten erst nach 3 bis 10 Tage.

An der mehrschrittigen Aktivierung von Clopidogrel sind verschiedene Cytochrom P450-Enzyme wie CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 und CYP2B6 beteiligt. Das CYP2C19 soll hierbei die entscheidende Rolle spielen. Einige Varianten des CYP2C19-Gens gehen mit einer verminderten Aktivität einher.

Interaktionen: Das Clopidogrel aktivierende CYP2C19-Enzym kann auch Zielpunkt von Arzneimittelinteraktionen sein, bspw. in Form einer Hemmung durch Omeprazol. Im Labor wurde auch eine Beeinträchtigung der Aktivierung von Clopidogrel und der Aggregationshemmung gefunden, wenn eine Komedikation mit Omeprazol vorlag [19]. Ein größerer RCT[22] konnte jedoch widerlegen, dass eine Komedikation von Clopidogrel mit Omeprazol die Reduktion kardiovaskuläre Ereignisse nach Stentimplantation abschwächt. Andere klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von Clopidogrel mit weiteren Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Im Sinne einer pharmakodynamischen Wechselwirkung wird das Blutungsrisiko unter anderen Arzneimitteln mit antithrombotischer Wirkung oder Begleitwirkung durch Clopidogrel verstärkt. Zu solchen Arzneimitteln zählen bspw. oral (Cumarine, NOAKs) oder parenteral (Heparine) anwendbare Antikoagulanzen und andere Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS, Dipyridamol, NSAR), aber auch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

Anders als ASS, aber gleich wie die anderen neuen TAH wird Clopidogrel in seiner Bindung an die Thrombozyten nicht gehindert, wenn es in den ersten 2 Stunden nach einem NSAR eingenommen wird. Dieses Phänomen wird insbesondere bei Substanzen wie Ibuprofen beobachtet. Da die meisten NSAR - mit gewisser Ausnahme von Naproxen - das Risiko kardialer Störwirkungen haben, wird ihr Einsatz bei Patienten mit KHK ohnehin nicht empfohlen, so dass an dieser Leitlinie nicht gesondert hierauf eingegangen wird.

Wichtige Nebenwirkungen: Wie alle Thrombozyten-Aggregationshemmer ist unter Clopidogrel das Risiko für Blutungen insgesamt und für schwerwiegende wie bspw. intrakranielle Blutungen erhöht. Bei Patienten mit Atherosklerose (nach Infarkt, Insult oder mit pAVK) sind schwere und Blutungen insgesamt unter Monotherapie mit Clopidogrel oder ASS vergleichbar häufig [23]. Unter der Kombination von Clopidogrel mit ASS treten innerhalb des ersten Jahres beim akuten Koronarsyndrom schwerwiegende Blutungen um absolut etwa 1% und Blutungen insgesamt um absolut 2-3% häufiger auf als unter ASS allein. Fatale und lebensbedrohliche Blutungen unterscheiden sich nicht signifikant. Vor elektiven chirurgischen Eingriffen sollte Clopidogrel für 5 Tage abgesetzt sein.

Unter Clopidogrel kommt es häufig zu Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit; gelegentlich wird über Erbrechen, Obstipation und Blähungen berichtet. Ebenfalls gelegentlich kommt es zu Thrombozytopenien, Neutropenien, Eosinophilien und Exanthemen. Selten oder in Einzelfällen berichtet sind eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, aplastische Anämien und Agranulozytosen, Serumkrankheit, Vaskulitiden, interstitielle Pneumonien, Hepatitiden, Arthritiden, Nephritiden, anaphylaktische Reaktionen und schwerere Hautreaktionen wie bspw. bullöse Dermatitiden und Angioöedeme.

Absolute Gegenanzeigen[19]: Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder Hilfsstoffen darf Clopidogrel nicht gegeben werden. Weitere Kontraindikationen sind aktive klinische Blutungen

wie intrakranielle Blutungen oder Blutungen bei Magen-Darm-Ulzera sowie schwergradige Leberfunktionsstörungen.

Prasugrel

Pharmakokinetik[20]: Prasugrel wird nach oraler Aufnahme rasch und weitgehend vollständig resorbiert und zu einem hohen Anteil (95%) reversibel an Plasmaproteine gebunden. Fettreiche Mahlzeiten verzögern die Resorption, vermindern sie aber nicht in relevantem Maße. Die Einnahme kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Wie Clopidogrel ist Prasugrel ein inaktives Prodrug. Nach Absorption wird es rasch durch Hydrolyse gespalten und dann durch eine so genannte Einschnittmetabolisierung mit Hilfe von CYP3A4 und CYP2B6 aktiviert. Der aktive Metabolit wird durch weitere Metabolisierung inaktiviert und über Urin und Stuhl ausgeschieden. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 7 Stunden. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht notwendig; auch die Erfahrungen mit Prasugrel bei Nieren- oder Leberinsuffizienz sind beschränkt.

Pharmakodynamik: Prasugrel bindet ebenfalls irreversibel am P2Y₁₂-Rezeptor. Die Aktivierung erfolgt jedoch schneller als bei Clopidogrel; nach einer Loading-Dose von 60mg tritt eine ausreichende Thrombozytenaggregationshemmung nach etwa 2-4 Stunden ein. Nach Therapieende normalisiert sich die Thrombozytenaggregation nach 3 bis 9 Tagen. Vor elektiven chirurgischen Eingriffen soll Prasugrel für mindestens 7 Tage abgesetzt sein. Nach derzeitigem Kenntnisstand haben genetische Varianten der CYP-Enzyme 3A4 und 2B6 keinen Einfluss auf die Aktivierung von Prasugrel und das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung.

Interaktionen: Relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Prasugrel und anderen Arzneimitteln im Sinne einer Beeinflussung von Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung sind nicht bekannt. Das Risiko für Blutungen unter anderen Arzneimitteln mit antithrombotischer Wirkung oder Begleitwirkung wird durch Prasugrel verstärkt. Zu diesen zählen bspw. orale (Cumarine, NOAKs) oder parenterale (Heparine) Antikoagulanzen sowie andere Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS, Dipyridamol, NSAR), daneben aber auch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

Wichtige Nebenwirkungen: Wie alle Thrombozyten-Aggregationshemmer erhöht Prasugrel das Risiko für Blutungen insgesamt und für schwerwiegende wie bspw. intrakranielle Blutungen. Schwerwiegende Blutungen waren unter Prasugrel beim akuten Koronarsyndrom bis zu 1,5% häufiger als unter Clopidogrel, lebensbedrohliche um 0,5% und tödliche um 0,2%. Intrakranielle Blutungen waren unter Prasugrel und Clopidogrel gleich häufig[24]. Durch Blutungen besonders gefährdet sind Patienten über 75 Jahre, unter 60 kg Körpergewicht sowie bei Komedikation mit ASS, NSAR oder Antikoagulanzen. Gelegentlich kommt es unter Prasugrel zu Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angiödem. Eine Thrombozytopenie tritt selten, eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura in Einzelfällen auf.

Absolute Gegenanzeigen[20]: Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder Hilfsstoffen darf Prasugrel nicht gegeben werden. Weitere Kontraindikationen sind aktive klinische Blutungen, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke in der Anamnese und schwergradige Leberfunktionsstörungen.

Ticagrelor

Pharmakokinetik[21]: Ticagrelor wird nach oraler Aufnahme rasch und in ausreichendem Maße resorbiert. Fettreiche Mahlzeiten begünstigen die Resorption, verzögern sie aber; klinisch ist dies nicht von Relevanz. Die Einnahme kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Ticagrelor wird in hohem Maße (99%) reversibel an Plasmaproteine gebunden. Es ist kein Prodrug, wird aber schnell in einen ebenfalls aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Bildung des aktiven Metaboliten und dessen weitere Metabolisierung zu inaktiven Stoffwechselprodukten sind vom CYP3A4 abhängig. Die Metaboliten werden durch weitere Metabolisierung inaktiviert und über Urin und Stuhl ausgeschieden.

Ticagrelor und sein aktiver Metabolit sind auch Substrat des P-Glykoproteins. Die Eliminationshalbwertszeit von Ticagrelor bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt 7-8 Stunden. Eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht notwendig; die Erfahrungen bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz sind jedoch beschränkt.

Pharmakodynamik: Ticagrelor hemmt reversibel die durch ADP am P2Y₁₂-Rezeptor vermittelte Thrombozytenaktivierung. Die Bindungsstelle unterscheidet sich von der der Thienopyridine (Clopidogrel, Prasugrel). Die Wirkung von Ticagrelor setzt rasch ein, nach einer Initialdosis von 180mg wird eine ausreichende Aggregationshemmung nach etwa 2 Stunden erreicht. Trotz der reversiblen Bindung an den Rezeptor hält die Aggregationshemmung noch Tage nach Ende der Behandlung an.

Interaktionen: Ticagrelor ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Hemmstoffe von CYP3A4 wie Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin), Proteinase-Inhibitoren (Ritonavir u.a.) oder Azol-Antimykotika (Fluconazol u.a.) können die Ticagrelor-Spiegel relevant erhöhen. Gleiches gilt für Hemmstoffe des P-Glykoproteins (Ciclosporin, Verapamil u.a.). Induktoren von CYP3A4 (Carbamazepin, Phenytoin u.a.) können die Plasma-Spiegel von Ticagrelor reduzieren und zu einer Minderung der Wirkung führen.

Im Sinne einer pharmakodynamischen Interaktion verstärkt Ticagrelor das Blutungsrisiko anderer Arzneimittel mit antithrombotischer Wirkung oder Begleitwirkung. Hierzu zählen bspw. orale (Cumarine, NOAKs) oder parenterale (Heparine) Antikoagulanzen sowie andere Thrombozyten-Aggregationshemmer (ASS, Dipyridamol, NSAR), daneben aber auch Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer.

Wichtige Nebenwirkungen: Wie alle Thrombozyten-Aggregationshemmer erhöht Ticagrelor das Blutungsrisiko. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungen waren bei Gabe wegen eines akuten Koronarsyndroms so häufig wie unter Clopidogrel, Blutungen insgesamt um 1-2% häufiger. Intrakranielle Blutungen waren unter Ticagrelor um absolut 0,1% häufiger als unter Clopidogrel[25].

Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung ist unter Ticagrelor gut 5% häufiger als unter Clopidogrel und wird auf eine passagere Simulation bronchialer Adenosin-Rezeptoren zurückgeführt. Sie tritt vor allem in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf und ist in der Regel auch bei einer Weiterführung der Therapie reversibel. In etwa 1% zwingt die Dyspnoe zum Absetzen der Therapie. Ticagrelor kann zu einem reversiblen, leichten Anstieg der Harnsäure- und Kreatinin-Werte führen. Pausen >3 Sekunden im Langzeit-EKG sind unter Ticagrelor um etwa 2% häufiger als unter Clopidogrel.

Absolute Gegenanzeigen[21]: Bei Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen darf Ticagrelor nicht gegeben werden. Weitere Kontraindikationen sind aktive klinische Blutungen, intrakranielle Blutungen in der Anamnese, mäßig- bis schwergradige Leberfunktionsstörungen und Komedikationen mit starken CYP3A4-Hemmstoffen wie bspw. Ritonavir und Clarithromycin.

4.1.2 Zulassungsstatus

Clopidogrel[19]

Monotherapie: Zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis <35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis <6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer Verschlusskrankheit. Keine Begrenzung der Therapiedauer durch die Zulassung vorgegeben.

In Kombination mit täglich 75-325 mg ASS: Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung einschließlich Patienten, deren Koronarsyndrom mit einer Stentimplantation behandelt wurde, sowie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt mit ST-Hebung, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem vaskulären Risikofaktor, die keine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erhalten können und die ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen. Bei Vorhofflimmern existieren keine formalen Vorgaben zur Dauer der Therapie.

Beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung ist eine Therapie über bis zu 12 Monate durch die Zulassung abgedeckt, allerdings mit dem expliziten Hinweis, dass bei einer Therapiedauer über 3 Monate hinaus der Nutzen nicht mehr zunimmt, während das erhöhte Blutungsrisiko anhält. Beim Herzinfarkt mit ST-Hebung Therapie über bis zu 4 Wochen.

Prasugrel[20]

In Kombination mit täglich 75-325mg ASS: Zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI oder STEMI) mit primärer oder verzögerter Koronarintervention. Therapiedauer über 12 Monate.

Ticagrelor[21]

In Kombination mit täglich 75-150mg ASS: Zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI oder STEMI), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention oder ein koronarer Bypass durchgeführt wird. Therapiedauer über 12 Monate.

4.1.3 Verordnungsfähigkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Clopidogrel[26]

Monotherapie:

- zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder nachgewiesener pAVK,
- bei ASS-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können,
- bei pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder bei diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 Minuten in Ruhe.

In Kombination mit täglich 75-325mg ASS:

- Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung über einen Zeitraum von 12 Monaten, auch wenn im Rahmen der Behandlung des akuten Koronarsyndroms eine perkutane Koronarintervention zur Anwendung kommt.
- Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit ST-Hebung, die für eine Thrombolyse in Frage kommen, über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen.
- Für Patienten nach koronarem Bypass (elektiv oder im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms) ist Clopidogrel in Kombination mit ASS nicht zugelassen und damit nicht ordnungsfähig zu Lasten der GKV.
- Für Patienten nach perkutaner Koronarintervention im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms mit ST-Hebung ist Clopidogrel in Kombination mit ASS nicht zugelassen und damit nicht zu Lasten der GKV ordnungsfähig.

Prasugrel[27]

In Kombination mit täglich 75-325mg ASS: Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI oder STEMI) mit primärer oder verzögerter Koronarintervention über eine Therapiedauer von 12 Monaten.

Ticagrelor[28]

In Kombination mit täglich 75-150mg ASS:

- Zur Prävention atherosklerotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (instabile Angina und NSTEMI) unabhängig von der Therapie (medikamentös, perkutane Koronarintervention oder koronarer Bypass).
- Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit ST-Hebung (STEMI) unabhängig von der Therapie nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig[21].

4.2 Leitlinien-Empfehlungen

4.2.1 Empfehlungen zu ASS

Auch wenn diese Leitlinie den Titel „Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer“ trägt, erscheint es sinnvoll, zunächst mit der am längsten bekannten Substanz zu beginnen.

Empfehlung 1	
Allen Patienten mit stabiler KHK sowie nach Myokardinfarkt soll niedrig dosierte Acetylsalicylsäure angeboten werden.	Empfehlungsgrad A
Leitlinienadaption: NVL KHK, NICE, ESC ACS, STEMI UND KHK, NZARC/ARC, ACCP/AHA, CCS auf der Basis von[29, 30, 31, 32,33].	Level of evidence I a

Die in den Leitlinien empfohlene Dosierung divergiert zwischen 75 und 162 mg. Ein wirksamer Effekt ist für eine Dosierung ab 75 mg sicher belegt, das Blutungsrisiko steigt mit der Dosierung[34]. Diese Leitlinie empfiehlt darum eine Dosierung zwischen 75 und 100 mg.

Empfehlung 2	
Bei akutem koronarem Syndrom sollten 500 mg ASS gegeben werden, wenn nicht bereits damit vorbehandelt wurde.	Empfehlungsgrad A
Leitlinienadaption: NICE, ESC ACS und STEMI, NZARC/ARC auf der Basis von [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].	Level of evidence I

Die orale und intravenöse Gabe sind gleichwertig. Der Evidenzgrad I bezieht sich auf den Einsatz von ASS beim akuten Koronarsyndrom. Zur Dosis liegen keine kontrollierten Arbeiten vor. Die am ehesten verfügbaren Tabletten und Ampullen enthalten 500 mg. Das Blutungsrisiko spielt bei Einmalgabe eher eine geringe Rolle.

Empfehlung 3	
Allen Patienten nach koronarer Revaskularisation soll, sofern verträglich und sofern nicht ohnehin eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht, ASS lebenslang angeboten werden.	Empfehlungsgrad A
Leitlinienadaption: ESC stabile KHK auf der Basis von[29, 30].	Level of evidence I a

Die in den Leitlinien empfohlene Dosierung divergiert zwischen 75 und 162 mg. Diese Leitlinie empfiehlt darum eine Dosierung zwischen 75 und 100 mg.

Empfehlung 4**Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit soll eine Behandlung mit ASS angeboten werden.**

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ESC pAVK auf der Basis von [29].

Level of evidence

III

Unter einer symptomatischen peripheren AVK wird ein Zustand mit durch Schmerzen eingeschränkter Gehstrecke mit Erholung innerhalb von <10 Minuten verstanden (Gehstrecke <200 Meter: Fontaine 2a; >200 m: Fontaine 2b). Bei höhergradiger pAVK siehe Empfehlung 16.

Empfehlung 5**Nach Bypass-Operation an den Beinen soll eine Behandlung mit ASS angeboten werden.**

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ESC pAVK auf der Basis von [43].

Level of evidence

I

Wörtlich ist in der ESC-Leitlinie zur peripheren AVK die Rede von ASS allein oder in Kombination mit Dipyridamol die Rede. Da ein zusätzlicher Nutzen von Dipyridamol nicht belegt und diese Substanz in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist, beschränkt sich die Empfehlung auf ASS. Eine etwas weiter gehende Empfehlung findet sich in Empfehlung 18.

Empfehlung 6**Patienten mit einer symptomatischen Carotis-Stenose sollen ASS angeboten bekommen.**

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ESC pAVK auf der Basis von [29].

Level of evidence

I

Unter einer symptomatischen Carotis-Stenose wird eine Stenose verstanden, die zu einem Insult, einer TIA oder einer retinalen Ischämie geführt hat.

Die Leitlinie periphere AVK der ESC empfiehlt die Gabe von ASS auch bei asymptomatischer Carotis-Stenose. Die als Beleg hierfür zitierten Studien beziehen sich aber ausnahmslos auf Patienten mit symptomatischer Carotis-Stenose. Die Empfehlung sollte keinesfalls dazu führen, dass Patienten nach einer Carotis-Stenose gescreent und daraufhin – auch bei geringer Ausprägung von Carotis-Stenose bzw. –Kalzifikationen – mit ASS behandelt werden. Die amerikanische USPSTF empfiehlt ein solches Screening nicht[44]. Der mögliche Schaden durch gastrointestinale Nebenwirkungen von ASS muss gegen den möglichen Nutzen hinsichtlich einer Insult-Vermeidung abgewogen werden. Der Zulassungsstatus von ASS bei asymptomatischer Carotis-Stenose ist problematisch.

Diese Leitlinie schlägt vor, die ACCP-Empfehlung dahingehend zu modifizieren, dass, wenn auf Grund einer Suchdiagnostik beispielsweise bei Synkopen, Schwindel o.ä. eine – für die zur Suche führenden Symptome nicht kausale, aber über 50%ige – Carotis-Stenose gefunden wird, dann der Einsatz von ASS erwogen werden sollte. Für eine Empfehlung für den Einsatz von Thrombozyten-Aggregationshemmern bei Stenosen mit geringerer Lumen-Einschränkung reicht die Evidenz nicht aus. Für die spezielle Situation nach Stenting an der Carotis siehe Empfehlung 19.

Empfehlung 7

Patienten nach nicht embolischem ischämischem Hirninsult oder TIA sollen ASS angeboten bekommen.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ACCP und DGN Insult auf der Basis von [45, 46].

Level of evidence

I**4.2.2 Empfehlungen zu Clopidogrel****Empfehlung 8**

Bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen unter ASS sollte nicht auf Clopidogrel gewechselt, sondern ASS mit einem Protonenpumpenhemmer, beispielsweise 20 mg Omeprazol kombiniert werden.

Empfehlungsgrad

B

Leitlinienadaption: NICE auf der Grundlage von [47].

Level of evidence

II

Im direkten Vergleich von Clopidogrel mit ASS in Kombination mit Protonenpumpenhemmern kam es unter der Kombination zu weniger Magenblutungen.

Empfehlung 9

Clopidogrel sollte nicht als Medikament der ersten Wahl bei stabiler KHK eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad

GCP

Leitlinienadaption: NICE

Level of evidence

Clopidogrel ist nicht wirksamer als ASS in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer bzw. zerebrovaskulärer Erkrankungen[48](Ausnahme: gleichzeitig höhergradige periphere AVK – s.u.). Der Preis von Clopidogrel auch in generischer Form liegt mindestens 8-mal höher als der von ASS[49]. Clopidogrel ist als Monotherapie auch nur in wenigen Ausnahmesituationen verordnungsfähig (s.o. Kapitel 4.1.2)

Empfehlung 10

Clopidogrel soll als Alternative bei ASS-Intoleranz angeboten werden.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: NVL KHK, NICE, NZARC/ARC, ESC stabile KHK und STEMI, ACCP/AHA auf der Basis von[50].

Level of evidence

II

Dazu zählen nicht eine gastrointestinale Unverträglichkeit, sondern nur eine echte Allergie/Idiosynkrasie und ein sicheres ASS-Asthma. Bei gastrointestinalen Beschwerden ist die Kombination von ASS mit einem Protonenpumpenhemmer der Anwendung von Clopidogrel überlegen[47].

2 Leitlinien geben eine schwache Empfehlung für eine doppelte Plättchenhemmung (DAPT) mit ASS+Clopidogrel in besonderen Situationen einer stabilen KHK. Literatur, die diese Empfehlung in ausreichender Weise unterstützt, existiert nicht. Vielmehr sprechen die beiden RCTs CHARISMA[51]und MATCH[52]eindeutig dafür, dass der Schaden einer DAPT den möglichen Nutzen überwiegt.

Empfehlung 11

Nach elektivem koronarem Metall-Stent (BMS) soll Clopidogrel 4 Wochen lang zusätzlich zu ASS angeboten werden.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ESC, NZARC/ARC, CCS auf der Basis von [53, 54, 55, 56].

Level of evidence

I**Empfehlung 12**

Nach elektivem koronarem Metall-Stent (BMS) und hohem Blutungsrisiko sollte Clopidogrel 2 Wochen lang zusätzlich zu ASS gegeben werden.

Empfehlungsgrad

B

Leitlinienadaption: CCS

Level of evidence

GCP

Zur Dauer einer DAPT mit Clopidogrel nach ACS/NSTEMI ohne koronare Intervention nimmt die hier vorgelegte Leitlinie nicht Stellung. Meist wird in der deutschen Versorgungssituation dann eine koronare Intervention durchgeführt. Die Fälle, in denen konservativ behandelt wird und bei denen das unten empfohlene Ticagrelor nicht in Frage kommt, sind Raritäten. Hinsichtlich dieser wenigen Fälle wird auf den IQWiG-Report [57] zu einer DAPT mit Clopidogrel verwiesen, aus dem hervorgeht, dass nach konservativ behandeltem ACS die Blutungskomplikationen den Nutzen einer DAPT nach 3-monatiger Einnahme überwiegen. Auf diesen Umstand weisen im Übrigen auch die Fachinformationen der Clopidogrel-Präparate hin (s.o.).

Empfehlung 13

Nach elektivem koronarem beschichtetem Stent (DES) und bei DES im Rahmen eines ACS sollte eine doppelte Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel für die Dauer von 6 Monaten durchgeführt werden. Wenn ein ACS mit DES behandelt wurde und Clopidogrel eingesetzt werden soll, soll es ebenfalls nicht länger als 6 Monate lang gegeben werden. Nach Dilatation einer In-Stent-Thrombose kann eine Verlängerung der doppelten Plättchenhemmung auf 24 Monate erwogen werden.

Empfehlungsgrad

B

De-novo-Recherche

Level of evidence

I b

Die Recherche in Pubmed und in der Cochrane-Datenbank schloss 15 Arbeiten ein. Hinzu kamen 8 Metaanalysen sowie 5 RCTs. Die Metaanalyse von Zhang [58] ist methodisch weniger valide, weil sie neben RCTs auch viele Studien mit niedrigerem Evidenzlevel einschloss. Sie ergab ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Beendigung einer DAPT früher als 6 Monate nach DES – und keinen Vorteil einer über 12 Monate dauernden DAPT bei signifikanter Zunahme von Blutungskomplikationen.

Die entscheidende Metaanalyse zur Beurteilung der Studienfrage ist die von Cassese [59]. Sie wurde auf der Basis der 4 RCTs EXCELLENT [60], PRODIGY [61], REAL/ZEST-LATE [62] und RESET [63] mit insgesamt 8.262 Patienten erstellt, die wegen stabiler KHK oder im Rahmen eines ACS einen koronaren DES erhielten. Sie zeigte keinen Vorteil einer über 12 Monate hinausgehenden Therapie, aber ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen.

Hinzu kamen seither noch 11 weitere Metaanalysen – die größte ist die von Elmariah [64] mit Einschluss von 14 RCTs zu 69.644 Patienten (es waren sowohl Patienten nach ACS als auch mit PTCA bei stabiler KHK eingeschlossen worden). In diesen Metaanalysen verdichtet sich die Datenlage dafür, dass eine nach DES über 6 Monate hinaus durchgeführte DAPT keinen Vorteil

hinsichtlich ischämischer Ereignisse hat, aber mit einem erhöhten Risiko schwererer Blutungskomplikationen assoziiert ist.

Vier Metaanalysen [65,66, 67, 68] legten sogar den Schluss nahe, dass eine nur 3 Monate lang durchgeführte DAPT nach DES einer 12-monatigen Therapie nicht unterlegen sei. Die meisten in diesen Metaanalysen aufgeführten Ereignisse entstammten aber einer einzigen Arbeit [69]. Einer Übertragbarkeit dieses Ergebnisses steht entgegen, dass nur mit Zotarolimus beschichtete Stents untersucht wurden und nur Patienten mit stabiler KHK, bei denen die Indikation zur PTCA ohnehin zu hinterfragen ist. In der 2014 veröffentlichten großen DAPT-Studie[70] senkte eine längere DAPT zwar die Infarktrate, ging aber mit einer Erhöhung der Gesamtsterblichkeit einher. Eine Metaanalyse[64] unter Einschluss der DAPT-Studie fand keinen Vorteil einer DAPT über 6 Monate hinaus – allerdings wie erwähnt bei DAPT nach unterschiedlichen Stent-Indikationen. Ein ähnliches Ergebnis lieferte die gleichfalls 2014 veröffentlichte ARTIC-Interruption-Studie[71]. Eine Besonderheit stellt die Situation bei In-Stent-Restenose dar. Hier ergab eine Substudie[72] von PRODIGY Hinweise, dass eine auf 24 Monate verlängerte DAPT die Sterblichkeit senken kann.

Zusammenfassung:

Eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel nach beschichtetem koronarem Stent bei stabiler KHK oder bei ACS sollte nicht kürzer als 6 und nicht länger als 12 Monate lang durchgeführt werden. Da im direkten Vergleich zwischen einer 6- und einer 24-monatigen Therapie kein Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte bei signifikanter Zunahme von Blutungskomplikationen nachgewiesen werden konnte, kann hieraus die Empfehlung einer 6-monatigen DAPT nach DES abgeleitet werden.

Empfehlung 14

Nach rein medikamentös behandeltem STEMI sollte Clopidogrel maximal 4 Wochen lang zusätzlich zu ASS gegeben werden.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: NICE, CCS auf der Basis von [73].

Level of evidence

I

Die Empfehlung von NICE, CCS und ESC, nach STEMI eine DAPT 12 Monate lang durchzuführen, wurde an dieser Stelle nicht übernommen. Unter Einsatz von Ticagrelor wird eine DAPT unten empfohlen. Eine länger dauernde DAPT mit Clopidogrel ist nach medikamentös behandeltem STEMI nicht mit Evidenz belegt und in Deutschland nicht zugelassen. NICE und CCS zitieren als Beleg für ihre Empfehlung die CURE-Studie [73]. Aus dieser Studie waren aber Patienten mit STEMI ausgeschlossen worden.

Empfehlung 15

Bei hohem Infarktrisiko soll eine mögliche Pausierung einer DAPT mit ASS und Clopidogrel vor koronarer Bypass-OP mit dem Kardiochirurgen abgesprochen werden. Ggfs. sollte 5 Tage vor OP pausiert werden.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: NICE, CCS

Level of evidence

III

Empfehlung 16

Bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist Clopidogrel hinsichtlich der kardialen Ereignisrate im Vergleich zu ASS geringfügig überlegen und sollte bevorzugt eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad
B

Leitlinienadaption: ESC auf der Basis von [74]und [50]

Level of evidence
I b

„Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit“ bedeutet eine Einschränkung der Gehstrecke auf unter 200m mit Schmerzrückbildung innerhalb von 10 Minuten oder ein Zustand nach Amputation oder Gefäßintervention wegen symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In dieser Indikation ist Clopidogrel als Monotherapie in Deutschland auch verordnungsfähig.

Empfehlung 17

Nach Stent (BMS) an den Beinarterien kann 4 Wochen lang Clopidogrel zusätzlich zu ASS gegeben werden.

Empfehlungsgrad
C

Leitlinienadaption: ESC pAVK

Level of evidence
III

Zu dieser Empfehlung existiert keine höhergradige Studienevidenz. Es handelt sich hier um einen Analogie-Schluss zur Stent-Implantation an Koronararterien. Inzwischen ist die duale Plättchenhemmung nach BMS an der Beinarterie flächendeckender Usus. In sämtlichen Stent-Studien bei pAVK wurde so verfahren. Neue RCTs wurden mangels Rekrutierung abgebrochen und sind wegen des beschriebenen Usus auch nicht mehr zu erwarten.

Empfehlung 18

Nach prothetischem Bypass am Unterschenkel kann eine DAPT mit Clopidogrel auf Dauer erwogen werden.

Empfehlungsgrad
C

Leitlinienadaption: ESC pAVK auf der Basis von [75].

Level of evidence
II

Die von der ESC-Leitlinie zu Diagnose und Therapie der pAVK zitierte CASPAR-Studie[75] fand bei 851 Patienten nach Arterien-Bypass am Unterschenkel nach einem Jahr keinen Unterschied hinsichtlich des primären Sammel-Endpunktes, in einer Subgruppen-Analyse aber einen deutlichen Nutzen bezüglich der Vermeidung einer Unterschenkel-Amputation bei Verwendung eines Venen-Bypass.

Empfehlung 19

Nach Carotis-Stent kann eine DAPT mit Clopidogrel für die Dauer von 4 Wochen durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad
A

Leitlinienadaption: ESC pAVK auf der Basis von [76, 77].

Level of evidence
II

Zu dieser Empfehlung existiert keine höhergradige Studienevidenz. Es handelt sich hier um einen Analogie-Schluss zur Stent-Implantation an Koronararterien. Die ESC-Leitlinie pAVK benennt bei dieser Indikation keine zeitliche Begrenzung. Die Datenlage hierzu ist aber unzureichend, das

Blutungsrisiko einer DAPT auf Dauer ist hoch. Zudem wird eine Dauerbehandlung hier nicht durch den Zulassungsstatus gedeckt.

Doppelte Plättchenhemmung mit Clopidogrel nach Insult

Empfehlung 20	
Nach ischämischem Insult sollte keine doppelte Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel eingesetzt werden.	Empfehlungsgrad A
De-novo-Recherche, Übereinstimmung mit der inzwischen veröffentlichten DGN-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und ischämische transitorische Attacke [17].	Level of evidence I a

Die Recherche in Pubmed, per Handsuche und in der Cochrane-Datenbank schloss 17 größere Arbeiten (>1000 Probanden) zum Outcome Insult unter DAPT und 3 Kohortenstudien zu Blutungen unter DAPT ein. Grundlage waren 13 große RCTs mit insgesamt 151.217 Patienten. Die Studienlaufzeit betrug zwischen einem Monat und 3,6 Jahren.

In der CAPRIE-Studie[50] wurde an 19.185 Probanden eine Monotherapie mit Clopidogrel mit ASS verglichen. Das Insult-Risiko wurde nicht signifikant gesenkt (7,15 vs. 7,7%; p=0,26).

⇒ Clopidogrel allein verhütet nicht besser als ASS allein einen Schlaganfall. Eine „ASS-Resistenz“ ist kein Grund, auf Clopidogrel zu wechseln – zumal es auch „Clopidogrel-Resistenzen“ gibt.

Übersicht: Studien, die für die Senkung der Insult-Häufigkeit keinen Vorteil (p-Wert<0,05) einer doppelten Plättchenhemmung (Clopidogrel + ASS) versus alleiniger Gabe von ASS fanden:

Akronym der Studie	Referenz	Zahl Probanden	Insultraten in Prozent	Odds Ratio	95%-Konfidenz-Intervall	p-Wert
CURE	[73]	12.562	1,2% vs. 1,4%	0,86	0,63-1,18	p<0,01
CREDO	[78]	2.116	0,9% vs. 1,1%	0,75	0,221-1,684	p=0,02
MATCH	[52]	7.599	9% vs. 9 %;	0,98	0,71-1,15	p=0,79
			größere Blutungen: 2,6% vs. 1,3%	1,36	0,86-1,86	p<0,0001
COMMIT	[79]	45.852	0,9% vs. 1,1%	0,86	0,72-1,03	p=0,11
CLARITY	[80]	3.491	0,4% vs. 1,3%	0,32	0,10-1,01	
CHARISMA	[51]	15.603	1,7% vs. 2,1%	0,81	0,64-1,02	p=0,07
PRODIGY	[81]	2.027	2,1% vs 1,4%	0,60	0,29-1,23	p=0,17
SPS3	[82]	3.020	2,5% vs. 2,7%;	0,92	0,72-1,16	p=0,48
			größere Blutungen: 2,1% vs. 1,1%	1,97	1,41-2,71	p<0,001

Die chinesische Studie CHANCE[83] zeigte bei 5.170 Patienten mit akutem kleinen Schlaganfall oder TIA eine signifikante Senkung des Insult-Risikos (8,2 vs. 11,7%), wenn eine DAPT in der Akutphase nach Insult (Beginn innerhalb von 24 Stunden nach Insult bzw. TIA und Durchführung für 3 Monate) eingesetzt wurde. Die Limitationen dieser Studie (sehr stark selektiertes Patientenkollektiv, spezifischer Krankheitsverlauf bei chinesischen Patienten, akute TIAs oder kleine Schlaganfälle) sprechen vorerst und v.a. angesichts der großen Menge an Studien, die ein Überwiegen von

Blutungs-Komplikationen vor der nicht signifikanten Senkung der Reinsult-Rate zeigen, gegen ihre Generalisierbarkeit.

Hinzu kommen Zusammenstellungen der o.a. RCTs in 3 Metaanalysen[84, 85,86]:

- 12 RCTs mit insgesamt 3.766 Probanden ohne signifikanten Vorteil der DAPT,
- 7 RCTs mit insgesamt 48.248 Probanden zeigten zwar ein RR für Reinsult von 0,77 (CI 0,69-0,86; $p<0,001$), zugleich aber eine deutlich stärkere Zunahme von Blutungen (RR 3,34; CI 2,08-5,36; $p<0,001$).
- 7 RCTs mit insgesamt 39.574 Probanden zeigten eine nicht signifikante Senkung von Schlaganfällen (RR 0,89; CI 0,78-1,01).

⇒ Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass eine - wenn überhaupt relevante - Senkung der Schlaganfall-Häufigkeit durch die Zunahme des Blutungsrisikos kompensiert oder überkompensiert wird.

In der PROFESS-Studie[87] mit 20.332 Probanden wurde die Kombination ASS plus Dipyridamol mit Clopidogrel verglichen. Die Insult-Rate unterschied sich nicht signifikant (9,0% vs. 8,8%), Hirnblutungen traten signifikant häufiger auf.

⇒ Die Kombination Dipyridamol+ASS ist keine Alternative zur Behandlung mit Clopidogrel.

In der ACTIVE-W-Studie[88] wurde bei 6.706 Patienten mit Vorhofflimmern die Insultprävention durch DAPT mit derjenigen durch Warfarin verglichen (2,39 vs. 1,4%; RR 1,72; $p=0,001$).

⇒ Eine DAPT ist keine Alternative zur Antikoagulation mit Warfarin bzw. Phenprocoumon.

In der ACTIVE-A-Studie[89] wurde bei 7.554 Patienten mit Vorhofflimmern, die für eine Antikoagulation mit Warfarin nicht in Frage kamen, eine DAPT mit ASS allein verglichen. Die Insultrate sank dadurch zwar signifikant (2,4 vs. 3,3% $p<0,001$), dieser Effekt wurde aber durch eine ebenfalls signifikante Zunahme größerer Blutungen aufgehoben (2,0 vs. 1,3%; RR 1,57; CI 1,29-1,92; $p<0,001$).

⇒ Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die für eine Antikoagulation mit Warfarin wegen eines erhöhten Blutungsrisikos nicht in Frage kommen, ist eine DAPT keine Alternative.

Eine zusätzliche Begründung für einen zurückhaltenden Umgang mit einer dualen Plättchenhemmung besteht in den Ergebnissen dreier großer Register-Studien[90, 91, 92] mit Hinweis auf einen erheblichen Anstieg von Blutungskomplikationen unter dieser Therapie. Dieses Risiko lag höher als das Blutungsrisiko einer Antikoagulation mit Warfarin.

Zusammenfassung:

Clopidogrel spielt in der Prävention des ischämischen bzw. embolischen Hirninsultes keine große Rolle. Sein Einsatz kommt allenfalls bei Unverträglichkeit von ASS (Allergie, ASS-Asthma) und dann als Ersatz für ASS in Frage. Dies entspricht im Übrigen der Beschlusslage des Gemeinsamen Bundesausschusses (s. Kapitel 4.1.3). Für eine doppelte Plättchenhemmung nach Insult fehlt zudem in Europa die Zulassung.

Die Empfehlung der ACCP-Leitlinie, nach ischämischem Insult Clopidogrel vor ASS eine schwache Präferenz zu geben, wird hier nicht übernommen. Die Leitlinie verweist bei ihrer Empfehlung nur auf die CAPRIE-Studie. Gerade diese Studie belegt eine Überlegenheit von Clopidogrel aber nicht. Clopidogrel als Monotherapie ist in dieser Situation in Deutschland nicht verordnungsfähig (s.o. 4.1.3).

Empfehlung 21

Nach Insult oder TIA bei paroxysmalem Vorhofflimmern soll eine orale Antikoagulation einer DAPT vorgezogen werden.

Empfehlungsgrad

A

Leitlinienadaption: ACCP auf der Basis von [93, 94].

Level of evidence

I**Empfehlung 22**

Bei erhöhtem Ulcusrisiko sollte ein PPI zu einer DAPT hinzugefügt werden.

Empfehlungsgrad

B

Leitlinienadaption: ESC, NICE, CCS auf der Basis von [95, 96] und [47].

Level of evidence

II

Unter erhöhtem Ulcusrisiko wird beispielsweise ein Lebensalter über 70, eine Co-Medikation mit einem Corticoid oder eine Ulcusanamnese verstanden. Als PPI kann beispielsweise Omeprazol 20 mg verwendet werden.

4.2.3 Empfehlungen zu Prasugrel**Empfehlung 23**

Prasugrel sollte nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad

B

De-novo-Recherche.

Level of evidence

I b

Die Recherche in Pubmed und in der Cochrane-Datenbank schloss 25 Arbeiten ein. Grundlage waren 4 RCTs mit insgesamt 21.865 Patienten. Die Studienlaufzeit betrug zwischen einem und 17 Monaten. Eine kleinere Phase-2-Studie[97] fand keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Blutungen zwischen Clopidogrel und Prasugrel. Die mit 13608 Patienten größte eingeschlossene Studie TRITON-TIMI 38[98] fand den Sammelendpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, Infarkte oder Insult) bei 12,1% unter Clopidogrel und bei 9,9% unter Prasugrel (HR 0,81; 95% CI 0,73-0,90; P<0.001). Größere Blutungen traten bei 2,4% vs. 1,8% auf (HR 1,32; 95% CI 1,03-1,68; P = 0.03). Die Probleme bei TRITON-TIMI 38 wurden im IQWiG-Report[99, 100,101] nach Analyse der Rohdaten ausführlich benannt: Überschätzung des Nutzens durch Einbezug rein enzymatischer periprozeduraler Infarkte, Unterschätzung des Schadens durch Untererfassung schwerer Blutungen z.B. im Rahmen erforderlich werdender Bypass-Operationen – und methodisch fragwürdiger Vergleich dadurch, dass in einem größeren Prozentsatz das Prodrug Clopidogrel erst nach der koronaren Intervention gegeben wurde. Die numerisch um 0,3% gesenkte Gesamt-Sterblichkeit wird durch ein um 0,3% steigendes Blutungsrisiko aufgewogen. Bei mit Bypass behandelten Patienten kam es nahezu zu einer Verfünffachung der Blutungsrate. Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg, einem Alter über 75 Jahren und/oder mit TIA oder Insult in der Vorgeschichte waren besonders blutungsgefährdet. Unter Prasugrel kam es zu einer signifikanten Zunahme von Kolon-Karzinomen (n=13 (0,2%) vs. n=4(0,1%, p=0,03).

Wie bei dem schnellen Wirkeintritt unter Prasugrel-Wirkung zu erwarten ging eine Vorbehandlung mit Prasugrel vor Koronarangiographie in ACCOAST[102] mit einer höheren Blutungsrate einher, ohne dass dadurch weniger Patienten den primären Sammelendpunkt erlitten.

In der Studie TRILOGY-ACS[103] wurden 7.243 Patienten mit akutem koronarem Syndrom ohne eine koronare Intervention, sondern medikamentös mit Clopidogrel oder Prasugrel zusätzlich zu ASS behandelt. In dieser Studie hatte Prasugrel keinerlei Vorteil vor Clopidogrel.

In einer kleinen randomisierten Studie[104] an Patienten mit hoher Plättchenreaktivität gegenüber Clopidogrel hatte Prasugrel ebenfalls keinen Vorteil vor Clopidogrel, aber den Nachteil einer Häufung schwerer Blutungen.

Zusammenfassung:

Prasugrel hat allenfalls leichte Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte vor Clopidogrel. Diese werden auf-, wenn nicht überwogen von einer erheblichen Zunahme größerer Blutungs-Ereignisse sowie von einer Zunahme kolorektaler Tumore. Prasugrel kann beim akuten koronaren Syndrom nicht empfohlen werden.

4.2.4 Empfehlungen zu Ticagrelor

Empfehlung 24	
Nach jeder Form eines akuten koronaren Syndroms (instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI) und unabhängig von der initialen Therapie (konservativ, PTCA oder ACVB) sollte, sofern vertragen, 1 Jahr lang 2x90 mg Ticagrelor zusätzlich zu ASS angeboten werden.	Empfehlungsgrad A
Leitlinien-Adaption: ESC, NZARC/ARC, ACCP/AHA, NICE, CCS De-novo-Recherche[105, 106, 107,108].	Level of evidence I a

Empfehlung 25	
Bei erhöhtem Blutungsrisiko können im individuellen Fall kürzere Einnahmezeiten erwogen werden.	Empfehlungsgrad C
Leitlinien-Adaption: EACCP/AHA.	Level of evidence I

Zwar empfehlen die Quell-Leitlinien konkordant den Einsatz von Ticagrelor bei ACS. Die Datenlage der zu Grunde liegenden PLATO-Studie wurde aber kritisch hinterfragt hinsichtlich der Frage eines Verzerrungs-Effektes bei, je nach Land, in dem die Studie durchgeführt wurde, unterschiedlichen Ergebnissen. Darum wurde auch zu diesem Thema eine systematische Recherche durchgeführt.

Die Recherche in Pubmed und in der Cochrane-Datenbank schloss 23 Arbeiten ein. Grundlage waren 3 RCTs mit insgesamt 19.737 Patienten. Die Studienlaufzeit betrug zwischen 6 Wochen und 12 Monaten. Ein kleinerer RCT zum Sicherheits-Endpunkt Blutungen fand einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Blutungen zu Gunsten von Ticagrelor bei vergleichbarem Resultat hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte wie unter Clopidogrel. Die mit 18.426 Patienten wesentliche eingeschlossene Studie PLATO [106] fand eine signifikante Senkung des primären Endpunktes um 1,9% [9,8% unter 180 mg Ticagrelor und 11,7% unter Clopidogrel (HR 0,84; 95% CI 0,77-0,92, P<0,001)]. Dabei konnte kein Unterschied nach Art der Intervention und des Infarktes (STEMI bzw. NSTEMI) gefunden werden. Die Senkung der Gesamtsterblichkeit um 1,4% im Jahr war signifikant und erscheint klinisch relevant [4,5 vs. 5,9%]. Die Häufigkeit größerer Blutungen unterschied sich dagegen nicht (11,6% vs. 11,2%, p=0,43), jedoch traten nach einer primären Versorgung mit ACVB mehr schwere Blutungen unter Ticagrelor auf als unter Clopidogrel (4,5% vs. 3,8%, p=0,03).

Irritierend ist die Tatsache, dass der Studien-Outcome in den USA, wo möglicherweise das Studienprotokoll konsequenter eingehalten wurde, schlechter war als im Rest der Welt. Die FDA hält die Ergebnisse nach verschiedenen Sensitivitätsanalysen aber für ausreichend robust[109]. Eine Subgruppenanalyse ergab Hinweise darauf, dass möglicherweise in einer in den USA eher üblichen höheren ASS-Hochdosis (300 mg/d) ein Grund für das schlechtere Ergebnis dort liegen könnte.

Ticagrelor führt gelegentlich zu Luftnot [110,111] und kann dann zum Behandlungsabbruch führen. In aller Regel ist die Luftnot jedoch innerhalb von einigen Wochen reversibel. Ein kurzes Aussetzen der Medikation für wenige Tage kann Hinweise auf eine UAW als Ursache der Luftnot geben.

Eine Anfang 2015 veröffentlichte randomisierte Studie [112] fand beim Einsatz von 2x60mg/d Ticagrelor bei Patienten mit einem Myokardinfarkt vor 1-3 Jahren zwar eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse um etwa 1,2% in den 3 Folgejahren, dabei aber auch eine Zunahme schwerer Blutungskomplikationen in ähnlichem Ausmaß um etwa 1,2%. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht gesenkt. In dieser Indikation kann Ticagrelor nicht empfohlen werden; zudem ist Ticagrelor derzeit für diese Indikation nicht zugelassen.

Nach derzeitiger Datenlage hat Ticagrelor signifikante und relevante Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte vor Clopidogrel. Der Vorteil bezieht sich auf alle Arten koronarer Syndrome (NSTEMI und STEMI) und alle Arten von Intervention (konservative Behandlung, PTCA und ACVB). Dem Vorteil steht keine wesentliche Zunahme größerer Blutungs-Ereignisse gegenüber.

Empfehlung 26

Wenn Ticagrelor nach einem akuten koronaren Syndrom nicht vertragen wird, sollte stattdessen Clopidogrel zusätzlich zu ASS eingesetzt werden. Bei Therapie mit PTCA sollte Clopidogrel je nach Art des implantierten Stents für 4 Wochen (BMS) bzw. 6 Monate (DES) gegeben werden. Nach Bypass-Operation sollte bei Unverträglichkeit von Ticagrelor nur mit ASS behandelt werden.

Empfehlungsgrad
A

Leitlinienadaption: ESC auf der Basis von [73, 78, 79, 80, 113, 114, 115, 116, 117].

Level of evidence
I a

Zur Situation, dass bei akutem koronarem Syndrom keine koronare Intervention durchgeführt und zugleich Ticagrelor nicht vertragen wird, nimmt die Leitlinie nicht Stellung. Diese Situation ereignet sich in Deutschland nur sehr selten. Internationale Leitlinien empfehlen hier übereinstimmend eine 9-12 Monate dauernde Gabe von Clopidogrel zusätzlich zu ASS, während das IQWiG in einem Report [57] zu dem Schluss kommt, dass nach 3 Monaten das Blutungs-Risiko einer DAPT den möglichen Nutzen überwiegt.

Wenn bei Patienten mit ACS eine Operation notwendig wird, aber nicht hoch dringlich ist, soll Rücksprache mit den Operateuren und den Kardiologen gehalten werden, um die Risiken von Blutungen und erneuten ischämischen Ereignissen gegeneinander auszubalanzieren.

Bei elektiver PTCA bei stabiler KHK sowie niedrigem Infarktrisiko wird Ticagrelor nicht empfohlen (ESC stabile KHK) und ist hierfür in Deutschland auch nicht zugelassen.

Empfehlung 27

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI, bei denen eine Bypass-Operation geplant ist, sollte Ticagrelor nach Absprache mit den Kardiochirurgen vor OP abgesetzt werden.

Empfehlungsgrad
C

Leitlinienadaption: NZMA, ACCP/AHA und CCS.

Level of evidence
I

Empfehlung 28

Wenn nach akutem Koronarsyndrom eine Bypass-Operation durchgeführt wird, sollte die Vorbehandlung mit Ticagrelor so bald wie möglich wieder aufgenommen werden. Bei stabiler KHK reicht nach ACVB eine ASS-Monotherapie aus.

Empfehlungsgrad
B

Leitlinienadaption: ESC ACS auf der Basis von[118].

Level of evidence
II

4.2.5 Empfehlungen zum Einsatz von Thrombozyten-Funktionstests

Empfehlung 29

Plättchenfunktionstests und die entsprechende Anpassung der ASS- und/oder Clopidogrel-Dosis sollten nicht durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad
A

Leitlinienadaption: ESC auf der Basis von[119, 120]und de-novo-Recherche [121,122].

Level of evidence
I a

Die ESC-Leitlinie stabile KHK empfiehlt nicht routinemäßig den Einsatz von Plättchenfunktionstests. Weil aber auch für Ausnahmesituationen keine ausreichende Evidenz vorliegt, wurde zu dieser Fragestellung eine de-novo-Recherche durchgeführt.

Die Recherche in Pubmed, per Handsuche und in der Cochrane-Datenbank schloss 4 Arbeiten zum Nutzen von Thrombozyten-Funktionstests mit entsprechend angepasster Clopidogrel-Dosis hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte ein. Grundlage waren 4 RCTs mit insgesamt 22.109 Patienten. Die Studienlaufzeit betrug zwischen 30 Tagen und 6 Monaten. Eine – teilweise durch unterschiedliche Gen-Polymorphismen bei den Zytochrom-p-Eigenschaften bedingte – erhöhte Plättchen-Reagibilität ist mit einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten und In-stent-Thrombosen assoziiert. Die Anpassung der ASS-Dosis hatte keinen Nutzen [122, 123].

Der Effekt einer an die Thrombozytenfunktion angepassten Clopidogrel-Dosis war hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse je nach Studien entweder mäßig ausgeprägt (3,9 vs. 4,5%) oder gar nicht nachweisbar. Eine höhere Clopidogrel-Dosis war mit einer höheren Rate an schweren Blutungen assoziiert (1,6 vs. 1,1%), so dass kein Netto-Nutzen gefunden werden konnte. Die mit 192 Probanden kleinste Studie [121] fand eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um absolut 5,4% der Teilnehmer – allerdings ohne über Blutungen zu berichten.

Eine Metaanalyse[124] von 17 Studien mit 4.822 Patienten fand eine deutliche Senkung kardialer Ereignisse unter Clopidogrel-Hochdosis im Vergleich zu einer Standarddosierung. Dabei war aber kein Einfluss der Plättchen-Reagibilität gegenüber Clopidogrel auf die Ereignisrate feststellbar.

Der Einsatz von Thrombozytenfunktionstests, um die ASS-Dosis entsprechend anzupassen, nützt nicht. Der Nutzen der Anpassung der Clopidogrel-Dosis an die Plättchenreaktivität ist, wenn überhaupt signifikant, gering und wird durch eine Zunahme schwerer Blutungen aufgewogen. Eine höhere Tagesdosis Clopidogrel nach PCI scheint kardiale Ereignisse auch unabhängig von der Plättchenreaktivität unter Clopidogrel zu vermindern. Die höhere Dosis von Clopidogrel ist hierfür jedoch nicht zugelassen.

4.2.6 Empfehlungen zur Triple-Therapie

Empfehlung 30

Bei Patienten nach koronarer Stent-Implantation und Indikation zur oralen Antikoagulation sollte eine Triple-Therapie (ASS+Clopidogrel+Antikoagulation) durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad
B

Leitlinienadaption: NVL KHK und ESC STEMI auf der Basis von[125].

Level of evidence
III

Empfehlung 31

Eine Triple-Therapie ist mit hohem Blutungsrisiko verbunden. Die Patienten sollen sorgfältig überwacht werden.

Empfehlungsgrad
A

Leitlinienadaption: ACCF/AHA und ESC STEMI auf der Basis von [73, 97, 106, 126, 127, 128, 129].

Level of evidence
I

Eine solche Überwachung könnte beispielsweise in monatlichen Blutbild-Kontrollen bestehen. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass sie sich bei beobachteten Blutungen und Hypotonien unklarer Ursache umgehend in der Praxis vorstellen sollten.

Empfehlung 32

Wegen des Blutungsrisikos soll eine Triple-Therapie so kurz wie möglich durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad
A

Leitlinienadaption: ESC STEMI.

Level of evidence
III

Empfehlung 33

Bei bereits bestehender Triple-Therapie sollen alle planbaren Operationen nach Möglichkeit verschoben werden, bis diese beendet ist.

Empfehlungsgrad
A

Level of evidence
GCP

Empfehlung 34

Bei Patienten mit Erfordernis zur oralen Antikoagulation, die bei stabiler KHK eine PTCA bekommen, werden folgende Empfehlungen zur Dauer der Triple-Therapie gegeben:

Empfehlungsgrad
C

- bei BMS 4 Wochen Triple-Therapie, danach sollte nur mit Cumarinen antikoaguliert werden.
- bei „-limus-DES“ 3 Monate Triple-Therapie. Dann OAK+Clopidogrel bis Monat 12, danach nur noch OAK mit Cumarinen.
- bei Paclitaxel-Stent 6 Monate Triple-Therapie. Dann OAK+Clopidogrel bis Monat 12, danach nur noch OAK mit Cumarinen.

Leitlinienadaption: NVL KHK und EHRA/EAPCI auf der Basis von[130].

Level of evidence
II

Empfehlung 35

Bei stabiler KHK und Vorhofflimmern sollten DES, wenn immer möglich, vermieden werden. Sie sollten nur in besonderen Situationen wie bei sehr kleinen Gefäßen, langen Läsionen etc. zum Einsatz kommen, wenn der zu erwartende Nutzen einer Triple-Therapie höher ist als das Blutungsrisiko.

Empfehlungsgrad
B

Leitlinienadaption: NVL KHK und EHRA/EAPC auf der Basis von[131,132].

Level of evidence
II a

Hausärzte entscheiden zwar nicht, welche Art Stent implantiert wird. In Kenntnis der Antikoagulation ihrer Patienten können sie aber sehr wohl bei geplanten Koronarinterventionen bei antikoagulierten Patienten Einfluss darauf und auf die Termingestaltung nehmen.

Empfehlung 36

Bei Patienten mit Erfordernis zur oralen Antikoagulation, die bei akutem Koronarsyndrom jedweder Art eine PTCA bekommen, werden folgende Empfehlungen zur Dauer einer Triple-Therapie gegeben:

Empfehlungsgrad
B

- **bei BMS 4 Wochen Triple-Therapie, danach sollte nur mit Cumarinen antikoaguliert werden.**
- **bei DES jeder Art 6 Monate Triple-Therapie. Dann OAK+Clopidogrel bis Monat 12, danach nur noch OAK mit Cumarinen.**

Leitlinienadaption: ESCEHRA/EAPCI auf der Basis von[130], zusätzlich de novo-Recherche.

Level of evidence
II

Empfehlung 37

Nach kardialer Bypass-Operation und Notwendigkeit einer Antikoagulation sollte postoperativ nur noch die orale Antikoagulation fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad
B

Leitlinienadaption: NVL KHK auf der Basis von[133].

Level of evidence
II

Empfehlung 38

Für die Dauer einer Triple-Therapie sollte bei Einsatz von Cumarinen eine INR im unteren therapeutischen Zielbereich gewählt werden (z.B. 2,0-2,5)

Empfehlungsgrad
C

Leitlinienadaption: NVL KHK, EHRA/EAPCI und ACCF/AHA.

Level of evidence
II a

Die Recherche in Pubmed und in der Cochrane-Datenbank ergab 3 Arbeiten. Hinzu kamen 5 neuere durch Handsuche gefundene Arbeiten.

Grundlagen der eingeschlossenen Metaanalysen waren nur nicht randomisierte Studien[134, 135, 136] mit Laufzeit zwischen einem und 18 Monaten. Im Vergleich mit einer dualen Plättchenhemmung (DAPT) allein senkte die zusätzliche Antikoagulation Insult-Risiko und Gesamtsterblichkeit signifikant, allerdings um den Preis einer Verdopplung schwerer Blutungen.

Ein RCT [130] verglich die Kombination von Clopidogrel mit Antikoagulation mit einer Triple-Therapie. Die Rate aller Blutungen und auch die Gesamtsterblichkeit lag unter der Triple-Therapie gut doppelt so hoch wie unter Clopidogrel plus Antikoagulation. Schwere Blutungen und ischämische Ereignisse traten unter der Triple-Therapie numerisch häufiger auf. Weitere RCTs zu Nutzen und Sicherheit

einer Triple-Therapie im Vergleich zur Kombination der Antikoagulation mit nur einem Plättchenhemmer liegen bisher nicht vor. Die Ergebnisse dieses RCT wurden allerdings durch eine große Populations-basierte Kohortenstudie aus Dänemark [137] bekräftigt. Nach der derzeitigen Datenlage erscheint es gerechtfertigt, bei antikoagulierten Patienten mit Notwendigkeit einer PTCA die Dauer einer Triple-Therapie nach der PTCA möglichst kurz zu halten und früh auf eine Kombination Antikoagulation plus Clopidogrel umzusetzen.

4.2.7 Empfehlungen zur Triple-Therapie mit NOAK

Empfehlung39 Wenn sich antikoagulierte Patienten einer koronaren Intervention unterziehen müssen, sollte eine Triple-Therapie mit Phenprocoumon bzw. Warfarin und nicht mit Neuen Oralen Antikoagulanzen durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad B
De-novo-Recherche.	Level of evidence II

Die Recherche in Pubmed und in der Cochrane-Datenbank ergab 4 Arbeiten. Hinzu kamen 4 durch Handsuche gefundene Arbeiten.

Ein RCT [138] untersuchte die Häufigkeit größerer Blutungen unter dualer Plättchenhemmung (DAPT) plus Dabigatran im Vergleich zu DAPT plus Placebo bei Patienten mit ACS. Die Blutungen traten dosisabhängig deutlich häufiger auf. Kardiovaskuläre Ereignisse (sekundärer Endpunkt) unterschieden sich nicht signifikant.

Eine große randomisierte Studie [139] untersuchte Rivaroxaban in 2 verschiedenen Dosierungen zusätzlich zu einer DAPT nach akutem koronarem Syndrom im Vergleich zu Placebo. Der Sammelendpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Infarkt oder Insult trat unter Rivaroxaban signifikant seltener auf (ARR 1,8%). Auf der anderen Seite kam es zu signifikant mehr größeren (ARI 1,5%) und intrakraniellen Blutungen (ARI 0,4%). Die FDA hat eine Zulassung von Rivaroxaban zusätzlich zu einer DAPT beim ACS abgelehnt [140].

In einer anderen größeren Arbeit [141] führte der Einsatz von Apixaban zusätzlich zu DAPT nach akutem koronarem Syndrom nur zu einer Häufung schwerer Blutungen, ohne dass die Intervention einen Vorteil hatte. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen.

Es liegen keine RCTs zum Einsatz direkter Antikoagulanzen als Teil einer Triple-Therapie mit Clopidogrel und ASS vor. Dagegen gibt es Hinweise auf ein spezifisches Schadpotenzial der neuen Antikoagulanzen [142, 143, 138, 144, 145].

4.2.8 Empfehlungen zum Wechsel zwischen Thrombozyten-Aggregationshemmern

Die Strategien beim Wechsel von einem Thrombozyten-Aggregationshemmer auf einen anderen sind bisher nicht systematisch in klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten untersucht worden. Entsprechende Empfehlungen basieren auf den pharmakokinetischen Daten der Mittel und auf Ergebnissen aus Studien, die verschiedene Parameter der Thrombozytenfunktion im Rahmen von Umstellungen untersucht haben, in der Regel von Umstellungen bei Patienten mit einem so genannten „low-response“ auf Clopidogrel [146].

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Optionen für stabile Erkrankungsstadien und nicht auf Umstellungen vor einer PTCA oder im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms.

Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel oder Ticagrelor[19-21]**Empfehlung 40**

Bei einer laufenden Therapie mit Erhaltungsdosen von Clopidogrel (länger als etwa 7 Tage) bzw. Prasugrel sollte wegen deren irreversibler Wirkung auf die Thrombozyten-Aggregation 1-3 Tage pausiert werden, bevor auf Ticagrelor gewechselt wird[147].

Empfehlungsgrad

GCP

Level of evidence

IV

Bei Umstellung auf Prasugrel kann zwar durch eine initiale Loading-Dose von 60 mg das Erreichen der maximalen Aggregationshemmung etwas schneller erreicht werden[148]; ein klinisch relevanter Vorteil dieses Verfahrens ist jedoch nicht belegt.

Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel**Empfehlung 41**

Bei einer laufenden Therapie mit Erhaltungsdosen von Prasugrel (länger als etwa 7 Tage) kann ohne Therapiepause auf die übliche Erhaltungsdosis von Clopidogrel gewechselt werden.

Empfehlungsgrad

GCP

Level of evidence

IV**Umstellung von Prasugrel auf Ticagrelor****Empfehlung 42**

Bei einer laufenden Therapie mit Erhaltungsdosen von Prasugrel (länger als etwa 7 Tage) kann ohne Therapiepause auf die übliche Erhaltungsdosis von Ticagrelor gewechselt werden.

Empfehlungsgrad

GCP

Level of evidence

IV**Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel****Empfehlung 43**

Aufgrund der pharmakologischen Dosen erscheint bei der ersten Gabe von Clopidogrel eine Loading-Dose von 300 mg sinnvoll. Anschließend kann die Behandlung mit der üblichen Erhaltungsdosis von 75 mg Clopidogrel fortgeführt werden.

Empfehlungsgrad

GCP

Level of evidence

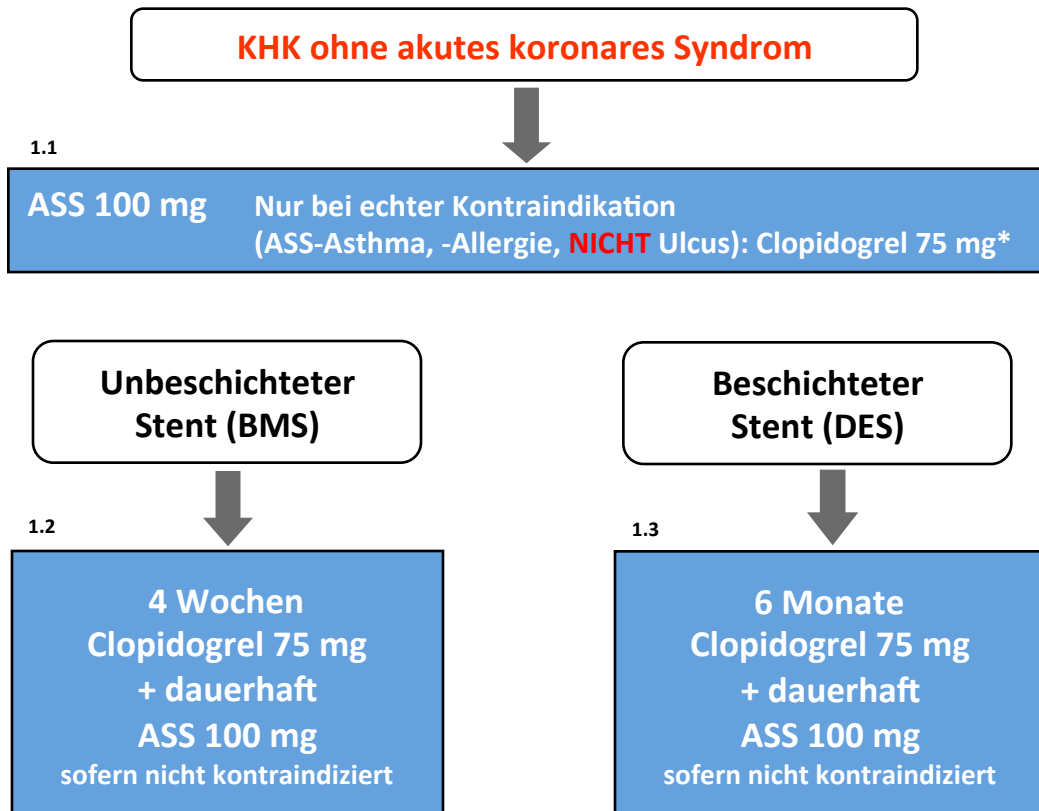
IV

5 Zusammenfassung der Empfehlungen

(identisch mit S1-Handlungsempfehlung)

Die nachstehende Zusammenfassung soll als Kurzversion schnell verfügbar und in Entscheidungssituationen zur Hand sein. Auf diese Weise soll die Umsetzung (Implementation) der Leitlinieninhalte in den Praxisalltag unterstützt werden (vgl. Kapitel 7: Implementierungsplan).

Die Darstellung gibt die wesentlichen Leitlinienaussagen in der Reihenfolge wider, in der sie in der Patientenberatung als Entscheidungsproblem auftreten. Sie ist kein „Strickmuster“ für die beschleunigte Beratung und enthält insbesondere keine erschöpfende Differentialdiagnostik.



* KEINE LABORBESTIMMUNGEN hinsichtlich der Thrombozyten-Wirksamkeit von Clopidogrel

KEINE INDIKATION FÜR CLOPIDOGREL

1. Als Monotherapie nach Schlaganfall unter ASS.
2. Clopidogrel zusätzlich zu ASS kann nach TIA derzeit nicht empfohlen werden.
3. Magenbeschwerden/Ulcera unter ASS => besser PPI hinzufügen
4. Vorhofflimmern (allein oder in Kombination mit ASS)

RESERVE-INDIKATION FÜR CLOPIDOGREL

1. Symptomatische pAVK mit Gehstrecke < 200 Meter und/oder entsprechende Gefäßintervention an den Beinarterien
2. Vorübergehend nach Stent an den das Gehirn versorgenden Arterien (+ ASS)

Akutes koronares Syndrom

Ticagrelor vertragen,
Einnahmetreue gewährleistet

Ticagrelor nicht vertragen/
Zweifel an Einnahmetreue
(2x tägl. Einnahme)

1.4

Bei jedem koronaren Syndrom,
mit koronarer Intervention
oder ohne, mit PTCA oder Bypass
=> Ticagrelor (Brilique®*)
2x90 mg/d für 1 Jahr
zusätzlich zu ASS 100mg/d

*Die Senkung der Gesamtsterblichkeit um
1,4% in 1 Jahr rechtfertigt die 6-fach höheren
Therapiekosten im Vergleich zu Clopidogrel

Umstellung von...

Prasugrel auf Clopidogrel

Ticagrelor auf Clopidogrel

Prasu-/Clopidogrel auf Ticagrelor

Akutes koronares
Syndrom
ohne PTCA

PTCA mit Stent

1.5

ASS
+
3 Monate
Clopidogrel

1.6

ASS
+
4 Wo/6 Mon (je nach Stent)
Clopidogrel

1.7

direkt möglich, keine Aufsättigung nötig

1.8

Aufsättigung: 1 Tag 300 mg Clopidogrel

1.9

1-3 Tage Pause, dann erst Ticagrelor

Prasugrel (Efient®) sollte nicht verwendet werden Nutzen-Risiko (Blutungen)-Verhältnis ungünstig

Triple-Therapie (Phenprocoumon + ASS + Clopidogrel) nach Stent bei Indikation für Antikoagulation

1. So kurz wie möglich
2. INR-Ziel nur 2,0-2,5
3. Planbare Operationen verschieben
4. Clopidogrel statt Ticagrelor (fehlende Erfahrung mit Triple-Therapie unter Einschluss Ticagrelor)
5. OAK + BMS (stabile KHK, akutes koron. Syndr.):
Triple 4 Wo, dann nur Phenprocoumon weiter
6. OAK + DES (stabile KHK):
Triple 3 Mon (limus-Stent), 6 Mon (Paclitaxel-Stent), dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Mon 12
7. OAK + DES (akutes koronares Syndrom):
Triple 6 Mon, dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Mon 12, dann nur Phenprocoumon

Autor: Günther Egidi. Eine ausführlich begründende S2e-Leitlinie steht unter www.degam.de/
Keine Interessenkonflikte. Gültigkeit bis 5/2018

Stand 2015 © DEGAM www.degam-leitlinien.de
DEGAM Leitlinien

Weiterverbreitung unter
Quellenangabe gestattet.

Hilfen für eine gute Medizin

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, C. Muche-Borowski, A. Wollny



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin

6 Methodik, Beweise und Auswahlkriterien

Diese Leitlinie wurde entsprechend dem DEGAM-Konzept zur Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche Praxis entworfen (siehe Kapitel 10.3). Der Aufbau dieser Langfassung entspricht dem aller weiteren Leitlinien, die in Anlehnung an den Prototyp (DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Brennen beim Wasserlassen) entwickelt wurden.

Soweit sich in der Literatur wissenschaftliche Belege finden ließen, verweisen Referenzen auf das Literaturverzeichnis (Kapitel 11). Die Referenznummern nach einem Punkt beziehen sich auf den vorhergehenden Satz. Die Referenznummern im Satz beziehen sich nur auf die jeweils letzte Aussage.

Die Auswahlkriterien und Werturteile für die Nennung der wissenschaftlichen Belege können dem [Methoden-](#) und [Evidenzreport](#) zur Leitlinie unter <http://leitlinien.degam.de/> entnommen werden.

7 Verbreitungs- und Implementierungsplan

Die Leitlinie wird in der „Zeitschrift für Allgemeinmedizin“ (ZfA) veröffentlicht. Da die alleinige Veröffentlichung von Leitlinien bekanntermaßen keine Veränderung des Verhaltens von Ärzten und Patienten bewirkt, erarbeitet die Ständige Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin zusätzlich verschiedene Module zur Verbreitung der Leitlinien, die eine Förderung ihrer Anwendung zum Ziel haben.

Neben dieser Langfassung sind verfügbar:

- Kurzversion für Ärztinnen und Ärzte
- Kurzinformation für Medizinische Fachangestellte
- 3 Patienteninformationen zu den Themen: Thrombozyten-Aggregationshemmer bei stabiler KHK, Thrombozyten-Aggregationshemmer bei akutem Koronarsyndrom und Triple-Therapie

Auch spezielle leitlinienbasierte Schulungsmaterialien für die Aus-, Weiter- und Fortbildung sowie eine sukzessive Integration der Leitlinieninhalte in die entsprechenden Curricula (Gegenstandskatalog, Kursbuch Weiterbildung) werden angestrebt. Eine weitere Chance zur Implementierung der Leitlinien bieten insbesondere die innerhalb von „vernetzten Praxen“ durch die Beteiligten selbst entwickelten „Versorgungspfade“. Hier werden die Leitlinienempfehlungen an lokale Besonderheiten angepasst. Dabei werden u.a. konkrete Zuständigkeiten, Verantwortliche und Indikationen zur Überweisung und Rücküberweisung an Schnittstellen zur spezialärztlichen bzw. stationären Versorgung benannt.

8 Evaluation und vergleichbare Leitlinien

Die Einzelheiten zur Evaluation dieser Leitlinie und den durchsuchten Leitliniendatenbanken können dem [Methoden-](#) und [Evidenzreport](#) unter <http://www.degam.de/leitlinien.html> entnommen werden.

9 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Formal ist die Aktualisierung der Leitlinie bis Dezember 2018 vorgesehen. Die DEGAM beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

10 Autoren, Kooperationspartner und Konsensusverfahren

10.1 Autoren der Leitlinie für die DEGAM

- Günther Egidi, Arzt für Allgemeinmedizin, Huchtinger Heerstr. 24, 28259 Bremen
- Hans Wille, Oberarzt Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, St. Jürgen-Str. 1, 28203 Bremen

In Zusammenarbeit mit der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Die Überprüfung der eingeschlossenen Leitlinien an Hand des Deutschen Leitlinien-Bewertungs-Instrumentes (DELBI) wurde von Dr. Cathleen Muche-Borowski (DEGAM-Leitlinienentwicklungsstelle) durchgeführt.

Angabe zu Interessenkonflikten der Autoren

		<i>Günther Egidi</i>	<i>Hans Wille</i>
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Nein	Nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Ja - DEGAM	Ja - DEGAM
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	JA - Anhänger einer kritischen, die klinischen Interessen der Patientinnen und Patienten in den Vordergrund stellenden evidenzbasierten Medizin	JA - Anhänger einer kritischen, die klinischen Interessen der Patientinnen und Patienten in den Vordergrund stellenden evidenzbasierten Medizin; Redaktionsmitglied arznei-telegramm

9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Selbständig	Institut für klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte
---	--	-------------	---

10.2 Rückmeldungen

10.2.1 Teilnehmer an der Panelbefragung und Paten der Leitlinie

Details zur Durchführung des Paneltestes können dem [Methoden](#)-und [Evidenzreport](#) unter <http://www.degam.de/leitlinien.html> entnommen werden.

Folgende Personen betreuten die Leitlinie als **Paten** mit:

- Til Uebel, Ittlingen
- Michael Becker, Karlsruhe
- Joachim Fessler, Flörsheim
- Peter Engeser, Pforzheim

Folgende Personen gaben darüber hinaus Rückmeldungen im **Paneltest**:

- Markus Böbel, Reutlingen
- Albrecht Bärenz, Grasellenbach
- Hannes Blankenfeld, München
- Christoph Claus, Grebenstein
- Christa Dörr, Uni Göttingen
- Markus Dohrmann, Unna
- Hans-Volker Grimminger, Völklingen
- Doris Jacob, Northeim
- Marga Jung, Morschen
- Kerstin Keller, Weiterstadt
- Uwe Kurzke, Pellworm
- Manfred Lohnstein, Augsburg
- Kai-Florian Mehrländer, Barmstedt
- Gernot Rüter, Benningen
- Alexander Schultens, Oldenburg
- Timo Schumacher, Schwanewede
- Sönke Strauß, Hamburg
- Nico Vondung, Mühlheim
- Thomas Wiesemann, Östringen

10.2.2 Teilnehmer am Praxistest

- Wolfgang Blank, Kirchberg im Wald
- Peter Eggenwirth, Erlangen
- Joachim Mörsdorf, Pretzfeld
- Mark Wentzel, Bamberg

Der Praxistest wurde vom Allgemeinmedizinischen Institut der Universität Erlangen durchgeführt.

10.2.3 Rückmeldungen zur Leitlinie durch Einzelpersonen

Folgende Personen haben zusätzlich durch Anregungen und Kritik zur Leitlinie beigetragen:

- Erika Baum, Biebertal/Marburg
- Jean-Francois Chenot, Greifswald
- Philipp Conradi, Dresden
- Ralf Jendyk, Münster
- Michael Kochen, Freiburg
- Thomas Kötter, Lübeck
- Armin Mainz, Korbach
- Guido Schmiemann, Bremen/Verden
- Nils Schneider, Hannover
- Iris Veit, Herne
- Hans-Otto Wagner, Hamburg/Lübeck

10.3 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

DEGAM-Zehnstufenplan zur Leitlinienentwicklung (Langfassung, Stand 30.09.2009)

Stufe	Einzelschritte und -elemente
1	Interessierte Autoren aus der Allgemeinmedizin bewerben sich mit einer inhaltlichen Skizze und einem Arbeitsplan um ein Leitlinienthema und werden durch Beschluss der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der DEGAM mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs beauftragt. Die beauftragte Einrichtung übernimmt die Funktion eines koordinierenden Zentrums und ruft zur Gründung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe auf. Durch öffentliche Bekanntmachungen (insbesondere Mailings an DEGAM-Mitglieder bzw. bekannte Qualitätszirkel, Publikationen in der ZFA etc.), die von der DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien sowie dem koordinierenden Zentrum veranlasst werden, wird um die Bereitstellung von bereits vorhandenen Arbeitsergebnissen sowie um Mitwirkung gebeten. Auf diese Weise werden interessierte Personen zur Mitarbeit gewonnen.
2	Nach Konstituierung der themenbezogenen Arbeitsgruppe wird zum Thema ein Framework von (klinischen) Fragestellungen entwickelt und ein systematischer Literatur-Review durchgeführt. Den Autoren wird empfohlen, schon hier Kontakt zu anderen Fachgesellschaften aufzunehmen und eine Konsensuskonferenz durchzuführen. Soweit international hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert werden können, kann der erste Schritt der Leitlinienentwicklung ressourcensparend mit der Auswertung nach der Methode des 'Systematischen Leitlinienreviews' erfolgen. Die Arbeitsgruppe sollte auch Patienten, Vertreter des Berufsverbandes, sowie je nach Thema auch Vertreter anderer Berufsgruppen einbeziehen.
3	Die Arbeitsgruppe erstellt auf der Basis der vorliegenden Informationen einen Erstentwurf der Leitlinie, der sich inhaltlich nach den festgelegten Anforderungen richtet und formal dem vorgegebenen Musterformat der Leitlinie sowie dem Methodenreport entspricht.
4	Der Leitlinien-Erstentwurf geht nach Diskussion in der Ständigen Leitlinien-Kommission an ein Panel von 10 bis 25 erfahrenen Allgemeinärzten (aus Forschung, Lehre und Praxis), die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren und eine strukturierte Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz abgeben.
5	Aufgrund der Stellungnahmen der Panel-Ärzte erstellt die Arbeitsgruppe einen Zweitentwurf der Leitlinie. Die Ständige Leitlinien-Kommission benennt zwischen fünf und zehn Mitglieder („Paten“), die

	den weiteren Entwicklungsprozess der Leitlinie begleiten. Ihre Aufgabe besteht darin, aufgrund der Dokumentation der Arbeitsgruppe zu prüfen, ob die Ergebnisse des Paneltests eingearbeitet wurden, die Itemvorschläge und konsentierungsbedürftigen Fragen für den folgenden formalen Konsentierungsprozess zu bestimmen, und danach über die Praxistest-tauglichkeit des Leitlinienentwurfes zu entscheiden.
6	<p>Der Zweitentwurf der Leitlinie wird anschließend für einen formalen Konsentierungsprozess (ggf. unter neutraler Moderation z.B. durch die AWMF) bereitgestellt. Über die Geschäftsstelle Leitlinien erhalten die Fachgesellschaften (und Berufsverbände), die ebenfalls mit der Betreuung des jeweiligen Beratungsanlasses befasst sind, ferner auch Patientenvertreter und ggf. Vertreter anderer beteiligter Berufsgruppen (z.B. Medizinische Fachangestellte) den Leitlinienentwurf und werden gebeten, den Entwurf zu kommentieren und ggf. Vertreter zu einer Konsensusbildung zu benennen.</p> <p>Das Ergebnis der Konsensusbildung wird im Methodenreport dokumentiert: Lässt sich in einer Einzelfrage der Leitlinie trotz ggf. zusätzlicher Recherche kein Konsens mit (einzelnen) anderen Fachgesellschaften oder Gruppen herstellen, entscheidet die SLK über das weitere Vorgehen, ein Dissens wird in der Leitlinie dargelegt.</p>
7	Der aus dem Konsentierungsprozess hervorgehende Drittentwurf wird nach Freigabe durch die Ständige Leitlinien-Kommission in einem Praxistest von interessierten Qualitätszirkeln, einzelnen Allgemeinpraxen oder Praxisnetzen erprobt. Ziel dieses explorativen Praxistests ist die Feststellung der Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinie unter Praxisbedingungen. Die Implementierungserfahrungen von Ärzten/innen, Praxismitarbeitern/innen und Patienten/innen werden im Methodenreport festgehalten.
8	Aufgrund der Ergebnisse des Praxistests wird von der Arbeitsgruppe ein Viertentwurf der Leitlinie erstellt. Die Paten bereiten auf der Grundlage des DELBI-Instruments eine Bewertung vor, ob die von der DEGAM beschlossenen formalen Anforderungen erfüllt sind.
9	Nach dem Votum der SLK autorisiert das Präsidium der DEGAM durch formellen Beschluss die Leitlinie schließlich als Empfehlung der Fachgesellschaft.
10	Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt in der 'ZFA – Zeitschrift für Allgemeinmedizin', in einer Druckfassung sowie einer (gekürzten) allgemein zugänglichen Internet-Publikation unter www.degam-leitlinien.de . Die Materialien werden ebenfalls an das Leitlinienregister der AWMF www.awmf-leitlinien.de übergeben.

11 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland 2006. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheitsbericht.pdf?__blob=publicationFile. Accessed: 19.08.2013
2. Kurth B. Erste Ergebnisse aus der - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland? (DEGS). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012; 55:980-90.
3. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2013; 56:650-5.
4. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet 2008; 371: 1915–1920.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 (Suppl 2): S1–113.
6. Nakazawa G, Ladich E, Finn AV, et al. Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. Euro Intervention 2008; 4 (Suppl C): C7–10.
7. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1399–1409.
8. Aoki J, Lansky AJ, Mehran R, et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. Circulation 2009; 119: 657–659.
9. Consensus Document of the ESC Working Group on Thrombosis Thrombosis and Haemostasis 103.1/2010 www.thrombosis-online.com on 2014-01-17 | ID: 1000430569 | IP: 134.76.163.141
10. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungsreport 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Kapitel 15 Antithrombotika und Antihämorrhagika. Springer Verlag 2015. DOI 10.1007/978-3-662-43487-1_15.
11. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. for the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. European Heart Journal 2011;32:2851–2906.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al for the ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary

-
- syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
13. Steg G, James SK, Atar D et al. for the The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012;33:2569–2619.
 14. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease - *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003.
 15. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK 2. Auflage Version 1. Juli 2012 <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>.
 16. Lansberg M, O'Donnell M, Khatri P et al. for the American College of Chest Physicians. Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. *CHEST* 2012; 141(Suppl):e601S–e636S.
 17. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). S3-Leitlinie Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. AWMF-Register 030/133. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133k_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf.
 18. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlu%C3%9Fkrankheitfinal-2016-04.pdf
 19. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012021>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 20. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011721>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 21. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012751>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 22. Bhatt D, Cryer B, Contant C et al for the COGENT investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
 23. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 24. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
 25. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361:1045-57.
 26. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/634/>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 27. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1149/>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 28. <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1418/>, zuletzt besucht am 25.2.2014
 29. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
 30. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81–106.
 31. 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.
 32. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina

-
- pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421–1425.
33. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al for the CURE investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel.
 34. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–24.
 35. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1369–75.
 36. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. *Circulation*. 1994;89:81–8.
 37. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309:396–403.
 38. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973–9.
 39. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990;336:827–30.
 40. Thérout P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988;319:1105–11.
 41. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H et al.. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
 42. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–360.
 43. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD000535.
 44. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Carotid Artery Stenosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/draftrec3.html> - besucht am 18.2.2014
 45. Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke [update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD000029; PMID: 12804384]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3): CD000029.
 46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e195S–e226S.
 47. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
 48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag 04-01A. Version 1.0. 2006 http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
 49. Quelle: IfAP-Liste vom 1.11.2013.

-
50. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
 51. Bhatt D, Fox K, 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.
 52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass L et al for 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: 331–37.
 53. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
 54. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Eng J Med* 1996;334:1084–1089.
 55. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation* 2012;125:471–473.
 56. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e123–e210.
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Abschlussbericht. Auftrag A04-01B. https://www.iqwig.de/download/A0401B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
 58. Zhang T, Shen L, Hu L, He B. Optimal Duration of Dual-Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stent Implantation : A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 2013;53:345–351.
 59. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2012;33:3078–3087.
 60. Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW et al. Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation*. 2012;125:505–513.
 61. Valmigli M, Campo G, Monti M et al. for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. A Randomized Multicenter Trial. *Circulation*. 2012;125:2015–2026.
 62. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H et al. for the REAL-ZEST LATE investigators. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82.
 63. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H et al. A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8.
 64. Elmariah S, Mauri L, Doros G et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62052-3).

-
65. El-Hayek G, Messerli F, Bangalore S et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol* 2014;114:236-242.
 66. Kwok CS, Bulluck H, Ryding A, Loke YK. Benefits and Harms of Extending the Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *Scientific World Journal*. 2014 Mar 2;2014:794078. doi: 10.1155/2014/794078.
 67. Liu M, Chen J, Huang D, Ke J, Tang W, Wu W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stent Implantation: A Meta-analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;64:41–46.
 68. Bulluck H, Kwok CS, Ryding AD, Loke YK. Safety of short-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: An updated meta-analysis with direct and adjusted indirect comparison of randomized control trials. *International Journal of Cardiology* 2015;181:331–339.
 69. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al for the OPTIMIZE investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA* 2013;310:2510-22.
 70. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al for the DAPT study investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *NEJM* 2014;371:2155-66.
 71. Collet J-P, Silvain J, Barthélémy O et al for the ARCTIC investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 1577–85.
 72. Campo G, Tebaldi M, Vranckx P et al Short- Versus Long-Term Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients Treated for In-Stent Restenosis A PRODIGY Trial Substudy (Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:506–12.
 73. Yusuf F, Zhao F, Mehta SR et al for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment-elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
 74. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507–2516.
 75. Belch JJ, Dormandy J, Biasi BM et al for the CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825–833, 833 e821–822.
 76. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegher S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519–521.
 77. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522–527.
 78. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
 79. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al for the COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.

-
80. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. for the CLARITY-TIMI-28 investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
 81. Valmigli M, Campo G, Monti M et al for the PRODIGY investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet-therapy after coronary stenting. *Circulation* 2012;125:2015-26.
 82. Benavente OR, Hart RG, McClure LA et al for the SPS3 investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-25.
 83. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. for the CHANCE investigators. Clopidogrel with aspirine in acute minor stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2013; 369:11-19.
 84. Geeganage CM, Diener HC, Algra A et al for the acute antiplatelet stroke trialists collaboration. *Stroke* 2012;43:1058-66.
 85. Zhou YH, Wei X, Lu J et al. Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2012;7:e31642.
 86. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, et al. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. *Stroke*. 2012;43:2157-62.
 87. Sacco HL, Diener HC, Yusuf S et al for the PROFESS study group. Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.
 88. Connolly S, Pogue J, Hart R et al for the ACTIVE writing group. 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.
 89. Conolly SJ, Pogue J, Hart RG et al for the ACTIVE A investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
 90. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study. *BMJ* 2006;333:726-30.
 91. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR, Budnitz DS. National Estimates of Emergency Department Visits for Hemorrhage-Related Adverse Events From Clopidogrel Plus Aspirin and From Warfarin. *Arch Intern Med*. 2010;170:1926-1933.
 92. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT et al. Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-1441.
 93. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-1262.
 94. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*. 1994;343: 687-691.
 95. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633.

-
96. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
 97. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ et al Randomized comparison if Prasugrel, a novel Thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111:3366-73.
 98. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
 99. https://www.iqwig.de/download/A0902_Kurzfassung_Abschlussbericht_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
 100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum Auftrag A09-02 (Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom) https://www.iqwig.de/download/A11-21_Addendum_zum_Auftrag_A09-02_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
 101. https://www.iqwig.de/download/A09-02_DWAVB_Prasugrel_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
 102. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al for the ACCOAST investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *NEJM* 2013;369:999-1010.
 103. Wiviott SD, White HD, Ohman M et al Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet* 2013; 382: 605–13.
 104. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A randomized trial of Prasugrel versus clopidogrel in patients With high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with Implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2159-64.
 105. Cannon CP, Husted S, Harrington RA et al for the DISPERSE-2-investigators. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2-trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50:1844-51.
 106. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al for the PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361:1045-57.
 107. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al for the PLATO investigators. Ticagrelor compared with Clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544-54.
 108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A11-02. Version 1.0. 2011 https://www.iqwig.de/download/A1102_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf
 109. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000StatR.pdf
 110. Storey RF, Bliden KP, Patil SB et al for the ONSET/OFFSET investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 13;56:185-93.
 111. Caldeira D, Pinto FJ, Ferreira JJ. Dyspnea and reversibility profile of P2-antagonists; systematic review of new antiplatelet drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:303-11.

-
112. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al for the PEGASUS-TIMI 54 investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *NEJM* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
 113. Fox KA, Mehta SR, Peters R et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004;110:1202-8.
 114. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al for the CURE investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
 115. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al for the CURE investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108:1682-7.
 116. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al for the CLARITY investigators. Effect of Clopidogrel Pretreatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics The PCI-CLARITY Study. *JAMA*. 2005;294:1224-123.
 117. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al for the CURRENT-OASIS-7-investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-42.
 118. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.
 119. Collet JP, Cuisset T, Rangé G et al for the ARCTIC investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med* 2012; 367:2100-2109.
 120. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305:1097–105.
 121. Hazarbasanov D, Velchev V, Finkov B Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:85-90.
 122. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al for the CURRENT OASIS 7 investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
 123. Kojuri J, Mahmoodi Y, Zangbar Sabegh B, Jannati M, Mahboodi A, Khalili A. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:147-52.
 124. Ma W, Liang Y, Zhu J, Wang Y, Wang X. Meta-Analysis Appraising High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention With and Without High On-Clopidogrel Platelet Reactivity. *Am J Cardiol* 2015;115:592e601.
 125. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE et al. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-36.
 126. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin

-
- alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation*. 2002;105:557–63.
127. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360: 109–13.
 128. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969–74.
 129. Brouwer MA, van den Bergh P, JPC, Aengevaeren WRM, et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation*. 2002;106:659–65.
 130. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
 131. Rubboli A, Colletta M, Valencia J et al. Periprocedural management and in-hospital outcome of patients with indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *J Interv Cardiol* 2009;22:390-7.
 132. Gilard M, Blanchard D, Helft G et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104:338-42.
 133. Testa L, Zoccai GB, Porto I et al. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99:1637-42.
 134. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2011;148:96-10.
 135. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH. “Triple therapy” rather than “triple threat”: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest*. 2011;139:260–70.
 136. Andrade JG, Deyell MW, Khoo C, Lee M, Humphries K, Cairns JA Risk of Bleeding on Triple Antithrombotic Therapy After Percutaneous Coronary Intervention/Stenting: A Systematic Review and Meta-analysis *Canadian Journal of Cardiology* 2013;29:204–212.
 137. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB et al. Oral Anticoagulation and Antiplatelets in Atrial Fibrillation Patients After Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981–9.
 138. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:1670–80.
 139. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
 140. <http://www.prnewswire.com/news-releases/fda-issues-complete-response-letter-for-xarelto-rivaroxaban-for-the-reduction-of-cardiovascular-events-in-patients-with-acute-coronary-syndrome-195162691.html>
 141. Alexander JH, Lopes RD, James S for the APPRAISE-2-investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.

-
142. Maan A, Padmanabhan R, Shaikh AY, Mansour M, Ruskin JN, Heist EK. Newer anticoagulants in cardiovascular disease: a systematic review of the literature. *Cardiol Rev.* 2012;20:209–21.
 143. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:1537–45.
 144. Obonska K, Navarese EP, Lansky A. Low-dose of oral factor Xa inhibitors in patients with a recent acute coronary syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Atherosclerosis.* 2013;229:482–8.
 145. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013;112:1973–9.
 146. Azmoon S, Angiolillo DJ. Switching antiplatelet regimens: alternatives to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: a review of the literature and practical considerations for the interventional cardiologist. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:232–42.
 147. Caiazzo G, De Rosa S, Torella D et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014. PubMed PMID: 24449597.
 148. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R et al for the SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 ;56:1017–23.