

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2016-04-01-D-220 Ticagrelor

Stand: November 2014

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 15. Dezember 2011 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor (Gesamtanwendungsgebiet akutes Koronarsyndrom).
- Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL Anlage III Nr. 21): Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
Dies gilt nicht für Patienten mit
 - pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder
 - diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder
 - Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.
- Verordnungseinschränkung Clopidogrel (AM-RL Anlage III Nr. 21a): Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse
Ausgenommen:
 - Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten
 - Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Ticagrelor zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit ST-Strecken-Hebungs-Infarkt, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.

- Therapiehinweis Prasugrel (AM-Richtlinie Anlage IV)
- AM-RL Anlage I (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 ABs. 1 Satz 2 SGBV (OTC-Übersicht der verordnungsfähigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel)): Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und in der Nachsorge von Herzinfarkt und Schlaganfall sowie nach arteriellen Eingriffen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ticagrelor B01AC24 Brilique®	Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit – einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Thrombozytenaggregationshemmer:	
ADP-Rezeptor P2Y12-Hemmer:	
Clopidogrel B01AC04 generisch	Prävention atherothrombotischer Ereignisse Clopidogrel ist indiziert bei: - erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit - erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: ○ akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), ○ akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Clopidogrel ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern (...) (FI Plavix®)
Prasugrel B01AC22 Efient®	Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). (FI Efient®)
Ticagrelor B01AC24 Brilique®	Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. (FI Brilique®)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Acetylsalicylsäure:	
ASS B01AC06 generisch	<p>Thrombozytenaggregationshemmung, insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Thromboseprophylaxe, besonders auch dann, wenn schon Anzeichen für eine solche Neigung bestehen - zur Herzinfarktprophylaxe bei erhöhtem Risiko (instabile Angina pectoris) - zur Reinfarktprophylaxe - bei akutem Myokardinfarkt - zur Prophylaxe eines Hirninfarkts und dessen Vorstufen (TIA), nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind - nach arteriellen gefäßchirurgischen Eingriffen <p>(FI Acesal®)</p>
Weitere antithrombotische Mittel:	
Faktor-Xa-Inhibitoren:	
Rivaroxaban B01AF01 Xarelto®	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. - Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen <p>(FI Xarelto®)</p>
Apixaban B01AF02 Eliquis®	<p>Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75, Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \leq II)</p> <p>(FI Eliquis®)</p>
Heparin-Gruppe:	
Heparin B01AB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen - im Rahmen der Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris) - zur Antikoagulation bei Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf <p>(FI Heparin-Calcium-ratiopharm®)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Enoxaparin B01AB05 Clexane®	<ul style="list-style-type: none"> - Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie - Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI): Clexane ist indiziert zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina Pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt. - Therapie des akuten ST-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) bei Patienten, die konservativ oder zunächst konservativ mit nachfolgender perkutaner Koronarintervention (PCI) versorgt werden. - Thromboseprophylaxe und Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämodialyse. (FI Clexane®)
Vitamin K Antagonisten:	
Warfarin B01AA03 Coumadin®	<ul style="list-style-type: none"> - Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen. - Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. (FI Coumadin®)
Phenprocoumon B01AA04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. - Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. (FI Marcumar)
Antiischämische Substanzen:	
Betablocker:	
Metoprolol C07AB02 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie - koronare Herzkrankheit - hyperkinetisches Herzsyndrom (funktionelle Herzbeschwerden) - tachykarde Herzrhythmusstörungen - Reinfarktprophylaxe - Migräneprophylaxe (FI Metoprolol AbZ)
Propranolol C07AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Hypertonie - koronare Herzkrankheit - tachykarde Herzrhythmusstörungen - Reinfarktprophylaxe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<ul style="list-style-type: none"> - symptomatische Therapie des primären Angstsyndroms - essentieller Tremor - Migräneprophylaxe (FI Dociton®)
Andere Substanzen:	
ACE-Hemmer:	
Ramipiril C09AA05 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der Hypertonie. - Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> o manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder o Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor - Behandlung von Nierenerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> o Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie. o Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor o Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie ≥ 3 g/Tag - Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz. - Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird. (FI Ramipiril)
Statine:	
Pravastatin C10AA03 generisch	[...] <i>Sekundäre Prävention:</i> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Pravastatin-Ratiopharm®)
Fluvastatin C10AA04 generisch	[...] bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung <i>zur sekundären Prävention</i> koronarer Ereignisse (Herztod, nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung) nach perkutaner koronarer Intervention indiziert. (FI Fluvastatin STADA®)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Leitlinien, EMA, Lauer-Taxe

Begleitende Maßnahmen: Rauchstopp, Bewegungstherapie, Ernährungsumstellung, Behandlung von Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertonie und/oder Dyslipidämien

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	9
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	9
Systematische Recherche:	10
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	12
Cochrane Reviews	16
Systematische Reviews.....	19
Leitlinien	23
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	32
Primärstudien	32
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	33
Literatur:	35
Anlagen:	37

Indikation für die Recherche bei Ticagrelor (Brilique®):

Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

– einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Myocardinfarkt und koronare Herzerkrankungen (KHK)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.09.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1753 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 117 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 14 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ASA	acetylsalicylic acid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CABG	coronary artery bypass grafting
CCO	Cancer Care Ontario
Col	Conflicts of interest
CVD	Cardiovascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DL	Deutschland
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IA	Instabile Angina (pectoris)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Myokardinfarkt
mo	month
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NSTEACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
OR	Odds ratio
PCI	percutaneous coronary intervention
SR	Systematic review
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TIA	transient ischemic attack
TRIP	Turn Research into Practice Database
UA	Unstable Angina (pectoris)
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2011 [8]</p> <p>Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (A11-02), Dossierbewertung vom 04.10.2011</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ticagrelor wie folgt bewertet:</p> <p>Es gibt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS für die Indikation IA/NSTEMI. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.</p> <p>Ein Zusatznutzen in den Indikationen STEMI (medikamentös), STEMI (PCI) oder STEMI (CABG) gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie Clopidogrel + ASS, Prasugrel + ASS bzw. ASS-Monotherapie ist nicht belegt.</p> <p>Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.</p>
<p>G-BA, 2013 [7]</p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage I (OTC-Übersicht): Nummer 2 (Acetylsalicylsäure) vom 21. März 2013</p>	<p>Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>I. In Anlage I Nummer 2 werden nach der Angabe „Acetylsalicylsäure (bis 300 mg/Dosiseinheit) als Thrombozyten-Aggregationshemmer“ die Wörter „bei koronarer Herzkrankheit (gesichert durch Symptomatik und ergänzende nicht-invasive oder invasive Diagnostik) und“ eingefügt.</p>
<p>G-BA, 2010 [5]</p> <p>Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom, vom 16. Dezember 2010</p>	<p>Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie)</p> <p>I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 21a ergänzt:</p> <p><u>Arzneimittel und Hinweise</u></p> <p>21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse</p> <p>Ausgenommen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten ○ Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

	<p><u>Rechtliche Grundlagen und Hinweise</u></p> <p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie.</p> <p>Die Behandlung mit Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit STEMI, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, ist nicht Gegenstand dieser Regelung.</p>
<p>G-BA, 2010 [4]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Prasugrel, vom 17. Juni 2010.</p>	<p>Die Anlage IV nach §17 der AM-RL wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt: Wirkstoff: Prasugrel (z. B. Efient®)</p> <p><u>Zugelassene Anwendungsgebiete</u></p> <p>Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.</p> <p>Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.</p> <p><u>Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</u></p> <p>Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozyten aggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber darunter auch tödlich verlaufende.</p> <p>Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.</p> <p>Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3.–4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.</p> <p>In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende</p>

	<p>Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen. • Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonen pumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist. • Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen. • Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.
<p>G-BA, 2011 [6]</p> <p>Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ticagrelor.</p>	<p>Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ticagrelor wie folgt ergänzt: Ticagrelor</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) Instabile Angina pectoris (IA)/Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI):</p>

	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), medikamentös behandelt:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Clopidogrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Clopidogrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>c) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), perkutane Koronarintervention:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Prasugrel + ASS</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Prasugrel + ASS: kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Au snahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 75 Jahre, die nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung nicht für eine Therapie mit Prasugrel + ASS infrage kommen: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen • Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder ischämischem Schlaganfall in der Anamnese: ein auf Anhaltspunkten basierender nicht quantifizierbarer Zusatznutzen <p>d) Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI), aortokoronare Bypass-Operation:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: ASS-Monotherapie</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer ASS-Monotherapie: kein Zusatznutzen belegt</p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Sudlow, 2009 [13]</p> <p>Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the effectiveness and safety of thienopyridine derivatives (ticlopidine and clopidogrel) versus aspirin for preventing serious vascular events (stroke, myocardial infarction (MI) or vascular death) in patients at high risk, and specifically in patients with a previous TIA or ischaemic stroke.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: high vascular risk patients</p> <p>Intervention: thienopyridine derivatives (ticlopidine and clopidogrel)</p> <p>Komparator: aspirin</p> <p>Primärer Endpunkt: composite outcome of stroke, MI, or death from a vascular cause</p> <p>Sekundäre Endpunkte: separate outcomes of stroke (ischaemic or haemorrhagic, non-fatal or fatal), MI (nonfatal or fatal), vascular death, and death from all causes</p> <p>Sicherheitsendpunkte: any intracranial haemorrhage, extracranial haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, neutropenia and thrombocytopenia, skin rash, diarrhoea, composite outcome of indigestion, nausea and vomiting</p> <p>Suchzeitraum und Datenbanken: Stroke, Heart and Peripheral Vascular Diseases Cochrane Review Groups (last searched July 2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 3, 2008), MEDLINE (1966 to August 2008), EMBASE (1980 to August 2008), reference lists of relevant papers, contacted other researchers and the pharmaceutical company Sanofi-BMS (December 2008)</p> <p>Studiendesign: unconfounded, double blind, randomized trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10/26 865</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Menschen mit MI in der Anamnese): 2/21 055</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung (für relevante Studie)</p> <p>CAPRIE (Clopidogrel 75 mg once daily vs. aspirin 325 mg once daily)</p> <ul style="list-style-type: none"> • methodological quality high • 6 302 patients with qualifying diagnosis of recent (within 35 days) MI • some of the patients who presented with a recent MI had also

	<p>experienced a previous stroke, and likewise, some patients with a recent ischaemic stroke had also had a previous MI</p> <ul style="list-style-type: none"> • mean compliance: 91 % for clopidogrel and also for aspirin • 86 patients (0.4 %) never took any study drug (46 in clopidogrel group and 40 in aspirin group) • 4 059 patients (21.2 %) permanently discontinued study drug early for reasons other than occurrence of an outcome event; 21.3 % in the clopidogrel and 21.1 % in the aspirin group • Reasons for stopping drug early: adverse events (11.4 %), withdrawn consent (4.7 %), contraindicated medications (2.4 %), non-compliance (1.8 %), and other (0.8 %) • mean follow up 1.91 years • Lost to follow up: 42 patients (0.22 %), (22 in clopidogrel and 20 in aspirin groups) but were included in the analyses with their follow up censored at the time of last contact <p>Ergebnisdaten aus Metaanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stroke, MI or vascular death during follow up: Clopidogrel (n/N) 976/9599, Aspirin (n/N) 1063/9586, OR 0.91 95 % CI [0.83, 0.99], favoring Clopidogrel • Stroke, MI or vascular death (thienopyridine subgroups): Clopidogrel (n/N) 976/9599, Aspirin (n/N) 1063/9586, OR 0.91 95 % CI [0.83, 0.99], favoring Clopidogrel • Myocardial infarction (MI) during follow up: Clopidogrel (n/N) 276/9599, Aspirin (n/N) 341/9586, OR 0.80 95 % CI [0.68, 0.94], favoring Clopidogrel • Any indigestion/nausea/vomiting during follow up: Clopidogrel (n/N) 1441/9599, Aspirin (n/N) 1686/9586, OR 0.83 95 % CI [0.77, 0.89], favoring Clopidogrel • Severe skin rash during follow up: Clopidogrel (n/N) 25/9599, Aspirin (n/N) 10/9586, OR 2.36 95 % CI [1.21, 4.57], favoring Aspirin • Severe diarrhoea during follow up: Clopidogrel (n/N) 22/9599, Aspirin (n/N) 11/9586, OR 1.95 95 % CI [0.98, 3.85], favoring Aspirin
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The thienopyridine derivatives are at least as effective as aspirin in preventing serious vascular events in patients at high risk, and possibly somewhat more so. However, the size of any additional benefit is uncertain and could be negligible.</p> <p>Clopidogrel has a more favourable adverse effects profile than ticlopidine and so is the thienopyridine of choice. It should be used as an alternative to aspirin in patients genuinely intolerant of or allergic to aspirin.</p>

(5.Hinweise durch FB Med)

- zweite Studie (STAMI) nicht relevant wegen Vergleich Aspirin vs. Ticlopidin (keine Zulassung für Menschen nach MI in DL)

Systematische Reviews

<p>Skinner, 2011 [12]</p> <p>Clinical Evidence: Secondary prevention of ischaemic cardiac events</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of antithrombotic treatment for secondary prevention of ischaemic cardiac events?</p> <p>What are the effects of other drug treatments for secondary prevention of ischaemic cardiac events?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: mixed populations with CVD (people who had either a prior MI or acute coronary syndrome, or who are at high risk of ischaemic cardiac events for other reasons, such as severe coronary artery stenoses or prior coronary surgical procedures)</p> <p>Intervention: see results row</p> <p>Komparator: see results row</p> <p>Endpunkt: Mortality; morbidity (recurrent cardiovascular events, including MI, angina, stroke, coronary, artery disease, or progression to heart failure, and need for repeat revascularisation procedures); and adverse effects.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>Eingeschlossene Studien: published systematic reviews of RCTs and RCTs in any language, at least single blinded, and containing >20 individuals of whom >80% were followed up. We excluded all studies described as "open", "open label", or not blinded unless blinding was impossible.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: see results section</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Option: ASPIRIN:</u></p> <p>Clinical guide: The large absolute reductions in serious cardiovascular events associated with aspirin far outweigh any absolute risks among people at high risk of cardiac events.</p> <p>Number of studies (participants): at least 24 (at least 287 616), moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: COMBINATIONS OF ANTIPLATELET TREATMENTS</u></p> <p>Comment: The thienopyridine currently most commonly used in routine clinical practice is clopidogrel. Another ADP inhibitor in the thienopyridine class, prasugrel, is available and has been evaluated in people with acute coronary syndrome scheduled for PCI, but no RCTs in stable patients were found.</p> <p>Clinical guide: People with coronary disease should be treated with</p>

antiplatelet agents for secondary prevention. Aspirin is an effective agent; however, after acute coronary syndrome and MI, and in people after recent PCI, thienopyridine such as clopidogrel plus aspirin is more effective than aspirin alone. From the available trial data, the combination of aspirin plus clopidogrel should be continued for 12 months after non ST-elevation acute coronary syndrome, for at least 4 weeks after ST-elevation MI, and up to 12 months after PCI. However, it is noteworthy that the RCTs examining the efficacy in patients with ST-elevation MI were of limited duration, and those treated with primary PCI were not included. **Stable patients with CVD, or at high risk of CVD, without recent stenting, or a recent acute coronary syndrome, should not be treated with clopidogrel in addition to aspirin.** Please see the review on non ST-elevation acute coronary syndrome for further information of evidence for treatment in this population.

Number of studies (participants): at least 8 (at least 62 456), very low to moderate quality of evidence

Option: ANTICOAGULANTS IN ADDITION TO ANTIPLATELET TREATMENTS

Clinical guide: Moderate- to high-intensity anticoagulants seem more effective than aspirin alone in reducing cardiovascular events, but are associated with an increased risk of major haemorrhage.

Aspirin is an effective agent for secondary prevention; it is safer, more convenient, and is generally the preferred agent.

The combination of moderate-intensity warfarin plus aspirin is more effective than aspirin alone. In patients after acute coronary syndrome or MI without stenting in whom the absolute risk of major adverse events is higher, the benefits may exceed harms, providing there is not a high risk of bleeding. However, the combination of aspirin and clopidogrel is likely to be preferred in this group, unless there are other indications for anticoagulation.

Number of studies (participants): at least 30 (at least 34 429), low to moderate quality of evidence

Option: ANTICOAGULANTS IN THE ABSENCE OF ANTIPLATELET TREATMENT

Clinical guide: Moderate-to-high intensity anticoagulants seem more effective than aspirin in reducing cardiovascular events, but are associated with an increased risk of major haemorrhage. Aspirin is an effective agent for secondary prevention; it is safer, more convenient, and is generally the preferred agent.

Number of studies (participants): at least 16 (at least 9 122), low to high quality of evidence

	<p><u>Option: THIENOPYRIDINES (TICLOPIDINE OR CLOPIDOGREL)</u></p> <p>No clinical guide stated, Thienopyridines as a whole rated as “likely to be beneficial” (page 1)</p> <p>Number of studies (participants): at least 7 (at least 26 244), low to moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: BETA-BLOCKERS</u></p> <p>Clinical guide: Beta-blockers should be considered for secondary prevention in all patients after acute MI and in people with left ventricular dysfunction. The benefits of beta-blockers in low-risk patients with previous MI and without left ventricular dysfunction have not been well studied.</p> <p>Number of systematic reviews: 8, very low to low quality of evidence</p> <p><u>Option: ACE INHIBITORS</u></p> <p>Clinical guide: ACE inhibitors should be considered for secondary prevention in all patients after acute MI in those with left ventricular systolic dysfunction and in high-risk patients without left ventricular systolic dysfunction. Early after CABG, ACE inhibitors should be initiated with caution in low-risk patients without left ventricular dysfunction. The benefits of ACE inhibitors in very low-risk patients with a previous MI and without left ventricular dysfunction may warrant further investigation.</p> <p>Number of systematic reviews: 8, very low to moderate quality of evidence</p> <p><u>Option: CALCIUM CHANNEL BLOCKER</u></p> <p>Clinical guide: no comment, rated as “likely to be ineffective or harmful” (page 1)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>see row above</p> <p><i>(5.Hinweise durch FB Med)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mischpopulationen mit KHK eingeschlossen, nur zum Teil auf Menschen mit MI in der Anamnese übertragbar</i> • <i>Publication bias not mentioned</i> • <i>Competing interests: JSS was the clinical advisor for the NICE clinical guidelines, secondary prevention after MI, and acute chest pain. Within the past 5 years, AC was the</i> • <i>senior research fellow for the following NICE guidelines: secondary prevention after MI, lipid modification, acute chest pain, and rehabilitation after stroke.</i> • <i>The work was funded by NICE and conducted at the Royal College of General Practitioners in the National Collaborating Centre for Primary Care, and at the Royal</i>

	<p><i>College of Physicians in the National Clinical Guideline Centre. The views in this review are those of the author and not necessarily those of NICE, the Royal College of General Practitioners, or the Royal College of Physicians.</i></p>
--	--

Leitlinien

Nach der Volltextsichtung liegen fünf methodische adäquate und relevante Leitlinien vor. In dieser Synopse werden die Empfehlungen der NICE 2013 als am besten übertragbar im Sinne der Population und am aktuellsten sowie die Empfehlungen der NVL 2012 als am besten übertragbar in Bezug auf das Versorgungssystem vollständig extrahiert. Die Empfehlungen der verbleibenden drei Leitlinien (Fihn, 2014 [3], Vandvik, 2012 [14]; Bell, 2011 [1]) wurden dahingehend geprüft, ob unterschiedliche Aussagen vorlagen. Wenn ja, sind sie in der folgenden Tabelle ebenfalls dargestellt.

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013 [10]</p> <p>MI – secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction</p>	<p>Fragestellung</p> <p>... Drug therapy for secondary prevention is effectively applied nationally, but new findings on antithrombotic therapy, omega-3 fatty acid supplementation, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers have also contributed to a need for this guideline to be updated.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Evidenzaufbereitung ohne Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen nieder – Konsultationsphase vor Veröffentlichung - keine formalen Konsensusprozesse</p> <p>Suchzeitraum: All searches were updated on 25th March 2013.</p> <p>partial update of 'MI: secondary prevention', NICE clinical guideline 48 (2007) as part of the guideline review cycle</p> <p>Population:</p> <p>a) Adults (18 years and older).</p> <p>b) <u>People who have had an MI</u> (type 1 according to the universal definition). This will <u>include those not yet discharged from hospital</u>, where relevant and those found to have had a <u>proven MI in the past</u>.</p> <p>GoR: The wording used in the recommendations in this guideline (for example words such as 'offer' and 'consider') denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation).</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Drug therapy</p> <p>Offer all people who have had an acute MI treatment with the following drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitor

- dual antiplatelet therapy (aspirin plus a second antiplatelet agent)
- beta-blocker
- statin. (2007, amended 2013)

ACE inhibitors

Offer people who present acutely with an MI an ACE inhibitor as soon as they are haemodynamically stable. Continue the ACE inhibitor indefinitely. (new 2013)

Do not offer combined treatment with an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker (ARB) to people after an MI, unless there are other reasons to use this combination. (new 2013)]

Offer an ACE inhibitor to people who have had an MI more than 12 months ago. Titrate to the maximum tolerated or target dose (over a 4–6-week period) and continue indefinitely. (new 2013)

Clinical evidence: 33 RCTs for clinical effectiveness, 2 RCTs for optimal initiation time, 2 RCTs for optimal titration strategy

Antiplatelet therapy

Offer **aspirin** to all people after an MI and continue it indefinitely, unless they are aspirin intolerant or have an indication for anticoagulation. (2007, amended 2013)

Offer **aspirin** to people who have had an MI more than 12 months ago and continue it indefinitely. (new 2013)

For patients with aspirin hypersensitivity, **clopidogrel** monotherapy should be considered as an alternative treatment. (2007, amended 2013)

Clinical evidence: 7 RCTs for clinical effectiveness, 2 RCTs (1 post hoc analysis) for aspirin intolerance, 1 RCT for Aspirin vs. Clopidogrel

Offer **clopidogrel** as a treatment option for up to 12 months to:

- people who have had an NSTEMI, regardless of treatment.
- people who have had a STEMI and received a bare-metal or drug-eluting stent. (new 2013)

Offer **clopidogrel** as a treatment option for at least 1 month and consider continuing for up to 12 months to:

- people who have had a STEMI and medical management

with or without reperfusion treatment with a fibrinolytic agent. [new 2013]

Continue the second antiplatelet agent for up to 12 months in people who have had a STEMI and who received coronary artery bypass graft (CABG) surgery. (new 2013)

Clinical evidence: 1 HTA and 1 RCT for clinical effectiveness in people after non-STEMI, 2 RCTs for clinical effectiveness in people after STEMI, 12 RCTs for optimal duration of dual antiplatelet therapy, 1 RCT (subgroup analysis) for non-acute initiation of dual antiplatelet therapy

Ticagrelor in combination with low-dose aspirin is recommended for up to 12 months as a treatment option in adults with acute coronary syndromes (ACS) that is, people:

- with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) – defined as ST elevation or new left bundle branch block on electrocardiogram – that cardiologists intend to treat with primary percutaneous coronary intervention (PCI) or
 - with non-ST-segment-elevation myocardial infarction (NSTEMI). (new 2013)
-

Clinical evidence: This recommendation is from ‘Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes’ (NICE technology appraisal guidance 236).

This guidance incorporates NICE technology appraisal guidance 236 on ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. Guidance on **prasugrel** for the treatment of acute coronary syndromes has not been incorporated in this guidance because this technology appraisal is currently scheduled for update (siehe Abschnitt “Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren” in dieser Synopse)

Beta-blockers

Offer people a beta-blocker as soon as possible after an MI, when the person is haemodynamically stable. (new 2013)

Continue a beta-blocker for at least 12 months after an MI in people without left ventricular systolic dysfunction or heart failure. [new 2013]

	<p>Do not offer people without left ventricular systolic dysfunction or heart failure, who have had an MI more than 12 months ago, treatment with a beta-blocker unless there is an additional clinical indication for a beta-blocker. (new 2013)</p> <p>-----</p> <p>Clinical evidence: 65 RCTs for clinical effectiveness of beta-blockers and optimal duration of therapy</p> <p>-----</p> <p><u>Calcium channel blockers</u></p> <p>Do not routinely offer calcium channel blockers to reduce cardiovascular risk after an MI.]</p> <p>If beta-blockers are contraindicated or need to be discontinued, diltiazem or verapamil may be considered for secondary prevention in patients without pulmonary congestion or left ventricular systolic dysfunction.</p> <p>-----</p> <p>Clinical evidence: 1 MA, 7 RCTs for clinical effectiveness</p> <p>-----</p> <p><u>Statins and other lipid lowering agents</u></p> <p>Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of cardiovascular disease in line with <i>Statins for the prevention of cardiovascular events</i> (NICE technology appraisal guidance 94, siehe Abschnitt "Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren" in dieser Synopse) and <i>Lipid modification</i> (NICE clinical guideline 67).</p>
<p>Vandvik, 2012 [14] American College of Chest Physicians (ACCP)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This guideline focuses on long-term administration of antithrombotic drugs designed for primary and secondary prevention of cardiovascular disease, including two new antiplatelet therapies.</p>

<p>Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p>	<p>Methodik: evidenzbasierte LL mit Konsensuskonferenz zur finalen Verabschiedung der Empfehlungen, keine formalisierten Verfahren beschrieben</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Auswahl der Literatur, Verwendung von GRADE, Berechnung von MA</p> <p>Suchzeitraum: bis 15. Januar 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population der LL passt nur zum Teil zur geplanten Anwendungsgebiet: „For the purposes of these guidelines, we include patients with ST-segment elevation MI, non-STsegment elevation MI, and unstable angina in the ACS population.” • Col im Konsensusprozess berücksichtigt, nur TeilnehmerInnen ohne potentielle Konflikte zugelassen
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>3.2.1-3.2.5. For patients in the first year after an ACS who have not undergone PCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily) over single antiplatelet therapy (Grade 1B). • We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B). <p>For patients in the first year after an ACS who have undergone PCI with stent placement:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily, clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin, or prasugrel 10 mg daily plus low-dose aspirin over single antiplatelet therapy) (Grade 1B). <p>Remarks: Evidence suggests that prasugrel results in no benefit or net harm in patients with a body weight of less than 60 kg, age above 75 years, or with a previous stroke/TIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B). <p>Evidence for Aspirin vs. Placebo: 1 MA (Baigent C, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration . Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. Lancet . 2009 ; 373 (9678): 1849 – 1860)</p>

	<p>Evidence for Clopidogrel vs. Aspirin: CAPRIE-trial (siehe Abschnitt "Cochrane Reviews" in dieser Synopse)</p> <p>Evidence for Aspirin and Clopidogrel vs. Aspirin: 1 CR (Keller TT, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease . Cochrane Database Syst Rev . 2007 ; (3): CD005158), CURE-trial (Yusuf S, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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 (7): 494 – 502)</p> <p>Evidence for Ticagrelor and Aspirin vs. Clopidogrel and Aspirin: PLATO-trial (Wallentin L, et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes . N Engl J Med . 2009 ; 361 (11): 1045 – 1057)</p> <p>Evidence for Prasugrel and Aspirin vs. Clopidogrel and Aspirin: TRITON-TIMI-38-trial (Wiviott SD, et al. TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes . N Engl J Med. 2007 ; 357 (20): 2001 – 2015), expert report (Unger EF . Weighing benefits and risks—the FDA's review of prasugrel. N Engl J Med . 2009 ; 361 (10): 942 – 945)</p>
<p>NVL, 2013 [2]</p> <p>Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK</p>	<p>Fragestellung</p> <p>NVL Chronische KHK gibt spezifische Empfehlungen zu unterschiedlichen Aspekten der Pharmakotherapie bei Menschen mit chronischer KHK.</p> <p>Methodik (S3-Leitlinie)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Adaptation von Quelleitlinien aus systematischer Leitlinienrecherche und Aktualisierungsrecherchen, systematische Auswahl und Bewertung der Literatur, formale Konsensusprozesse zur Formulierung und Verabschiedung der Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodik der Adaptation orientiert an Vorgehensweise der New Zealand Guidelines Group von 2001 und weiteren Projekten (ADAPTE working group) • Ergänzende systematische Recherchen nach anderen Quellen aufbereiteter Evidenz (z. B. HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten) und Primärstudien erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden sowie zur Aktualisierung. <p>Suchzeitraum: bis 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

	<ul style="list-style-type: none"> • Bei eigenen Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network zur Graduierung der Evidenz angewendet. <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt zur medikamentösen Therapie bereits im Jahr 2011 veröffentlicht • Referenzen im Hintergrundtext zur Empfehlung, keine direkte Verknüpfung von Quelle und Empfehlung möglich • keine Empfehlungen zur Dualen Thrombozytenaggregationshemmung vorhanden <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Thrombozytenaggregationshemmer</u></p> <p>Alle Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag erhalten.</p> <p>Bei ASS-Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen sollte ASS durch 75 mg Clopidogrel täglich ersetzt werden.</p> <p>Evidenz: 10 Quellen inklusive RCTs, MAs und IQWiG-Bericht</p> <p><u>Lipidsenker</u></p> <p>HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.</p> <p>Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.</p> <p>Evidenz: 10 Quellen inklusive RCTs und MAs</p> <p><u>Betarezeptorenblocker</u></p> <p>Patientinnen/Patienten nach Myokardinfarkt sollen mit einem Betablocker behandelt werden (Senkung der Sterblichkeit belegt für Propranolol, Timolol, Acebutolol, Metoprolol-Succinat).</p> <p>Evidenz für die Therapie von KHK nach Herzinfarkt: 9 RCTs</p>
<p>Bell, 2011 [1]</p> <p>Canadian Cardiovascular Society guidelines</p> <p>The use of antiplatelet therapy in the</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To create a concise, therapeutic-based statement on managing antiplatelet therapy in Canadian outpatients who have existing, or are at risk of developing, vascular disease, the Canadian Antiplatelet Therapy Consensus Committee was formed.</p> <p>Methodik :LL-Adaptation</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische LL-Recherche mit</p>

<p>outpatient setting</p>	<p>Aktualisierungsrecherchen, Systematische Auswahl und Bewertung der Literatur (AGREE und Studiendesign), Konsensusprozess beschrieben (keine Anwendung formalisierter Verfahren), externes Review erfolgt</p> <p>Suchzeitraum: January 2007 through March 2010</p> <p>LoE und GoR (siehe auch Anlage dieser Synopse):</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menschen mit instabiler Angina pectoris inbegriffen • Zahlreiche Quellen angegeben, Referenzen im Hintergrundtext zur Empfehlung, keine direkte Verknüpfung von Quelle und Empfehlung möglich
	<p>Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention in the First Year Following an Acute Coronary Syndrome</p> <p><u>ASA + clopidogrel</u></p> <p>Post STEMI (Medically managed)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 14 d Class I, LoE (B)</p> <p>Clopidogrel 75 mg/d may be continued for 12 mo in the absence of excess bleeding risk Class IIa, LoE (C)</p> <p>Post PCI</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for 12 mo Class I, LoE (B)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d may be continued beyond 12 mo in patients with a high risk of thrombosis and a low risk of bleeding, Class IIa, LoE (C)</p> <p>Post NSTEMI (Medically managed)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 1 mo, Class I, LoE (A)</p> <p>Clopidogrel 75 mg/d may be continued for 12 mo in the absence of excessive bleeding risk, Class I, LoE (B)</p> <p>Post PCI</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for 12 mo, Class I, LoE (A)</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d may be continued beyond 12 mo in patients with a high risk of thrombosis and a low risk of bleeding Class IIb, LoE (C)</p> <p>Post CABG</p> <p>ASA 75-162 mg/d and clopidogrel 75 mg/d for a minimum of 1 mo</p>

	<p>and up to 12 mo Class I, LoE (B)</p> <p><u>ASA + prasugrel</u></p> <p>ASA 75-162 mg/d and prasugrel 10 mg/d for 12 mo in patients who undergo stent implantation and have an increased risk of thrombosis (eg, STEMI, history of diabetes mellitus, prior documented stent thrombosis) Class IIa, LoE (B)</p> <p>ASA 75-162 mg/d plus prasugrel 10 mg/d should be avoided in patients at a high risk of bleeding, likely to undergo CABG within 7 d, with a history of stroke or TIA, aged ≥ 75 y, or weight < 60 kg, Class III, LoE (B)</p> <p><u>ASA + ticagrelor</u></p> <p>ASA 75-162 mg/d plus ticagrelor 90 mg twice daily for 12 mo, Class I, LoE (B)</p>
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE Technology Appraisal 94</p> <p>Statins for the prevention of cardiovascular events [9]</p>	<p>Guidance</p> <p>This guidance relates only to the initiation of statin therapy in adults with clinical evidence of cardiovascular disease (CVD)... It assumes that other strategies for managing CVD risk are being appropriately considered when initiating statin therapy.</p> <p>1.1 Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of CVD.</p> <p>1.3 Within the recommendations outlined in Section 1.1, the decision whether to initiate statin therapy should be made after an informed discussion between the responsible clinician and the individual about the risks and benefits of statin treatment, and taking into account additional factors such as comorbidities and life expectancy.</p>
<p>NICE, 2014 [11]</p> <p>Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes Technology Appraisal 317</p> <p>(review of technology appraisal guidance 182)</p>	<p>Guidance (This guidance replaces NICE technology appraisal guidance 182 issued in October 2009.)</p> <p>Prasugrel 10 mg in combination with aspirin is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, for preventing atherothrombotic events in adults with acute coronary syndrome (unstable angina [UA], non-ST segment elevation myocardial infarction [NSTEMI] or ST segment elevation myocardial infarction [STEMI]) having primary or delayed percutaneous coronary intervention.</p>

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde keine Suche nach Primärstudien durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 29.09.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Coronary Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
2	MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
3	MeSH descriptor: [Acute Coronary Syndrome] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]
4	coronar* disease*:ti,ab,kw and (artery or heart*):ti,ab,kw
5	(coronary artery syndrome*):ti,ab,kw
6	(ischemic heart disease*):ti,ab,kw
7	Post Infarction:ti,ab,kw and (cardiac or Heart Rupture):ti,ab,kw
8	myocardia*:ti,ab,kw and (infarction* or infarcts):ti,ab,kw
9	#4 or #5 or #6 or #7 or #8
10	(drug therap* or therapy or therapies or therapeutic or treatment* or treating or treated or treat* or prevent*):ti,ab,kw
11	#9 and #10
12	#1 or #2 or #3
13	#11 or #12
14	#13 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 29.09.2014

#	Suchfrage
1	"coronary disease/drug therapy"[MeSH]
2	"Myocardial Infarction/drug therapy"[MeSH]
3	"Acute Coronary Syndrome/ drug therapy"[MeSH]
4	#1 OR #2 OR #3
5	((coronar* disease* [Title/Abstract] OR (coronar* [Title/Abstract] AND disease* [Title/Abstract])) AND (artery [Title/Abstract] OR heart* [Title/Abstract]))
6	acute* [Title/Abstract] AND coronary [Title/Abstract] AND syndrome* [Title/Abstract]
7	((ischemic heart disease* [Title/Abstract]) OR (ischemic [Title/Abstract] AND heart [Title/Abstract] AND disease* [Title/Abstract]))
8	((((Post Infarction) [Title/Abstract]) OR (Post [Title/Abstract] AND Infarction [Title/Abstract])) AND (cardiac [Title/Abstract] OR (Heart [Title/Abstract] AND Rupture [Title/Abstract])))
9	myocardia* [Title/Abstract] AND (infarction* [Title/Abstract] OR infarcts [Title/Abstract])
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(((((drug [Title/Abstract]) OR (drug therap* [Title/Abstract]) OR therapy [Title/Abstract]) OR therapies [Title/Abstract]) OR treat [Title/Abstract]) OR treatment* [Title/Abstract]) OR prevent* [Title/Abstract])
12	(((((drug [Title/Abstract]) OR (drug therap* [Title/Abstract])) OR ((drug [Title/Abstract] AND therap* [Title/Abstract]))) OR prevent* [Title/Abstract])
13	#10 AND #11
14	#10 AND #12
15	#13 OR #3
16	#14 OR #3

17	(#16) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
18	(#16) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
19	#17 OR #18
20	(#19) AND ("2009/09/01"[PDAT] : "2014/09/29"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.09.2014

#	Suchfrage
1	"coronary disease/drug therapy"[MeSH]
2	"Myocardial Infarction/drug therapy"[MeSH]
3	"Acute Coronary Syndrome/ drug therapy"[MeSH]
4	#1 OR #2 OR #3
5	((coronar* disease*[Title/Abstract] OR (coronar*[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])) AND (artery[Title/Abstract] OR heart*[Title/Abstract])
6	acute*[Title/Abstract] AND coronary[Title/Abstract] AND syndrome*[Title/Abstract]
7	((ischemic heart disease*[Title/Abstract]) OR (ischemic[Title/Abstract] AND heart[Title/Abstract] AND disease*[Title/Abstract])
8	((((Post Infarction)[Title/Abstract]) OR (Post[Title/Abstract] AND Infarction[Title/Abstract])) AND (cardiac[Title/Abstract] OR (Heart[Title/Abstract] AND Rupture[Title/Abstract]))
9	myocardia*[Title/Abstract] AND (infarction*[Title/Abstract] OR infarcts[Title/Abstract])
10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR prevent*[Title/Abstract]
12	((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract])) OR ((drug[Title/Abstract] AND therap*[Title/Abstract]))) OR prevent*[Title/Abstract]
14	#10 AND #12
16	#14 OR #3
24	(#16) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
25	(#24) AND ("2009/09/01"[PDAT] : "2014/09/29"[PDAT])

Literatur:

1. **Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, Kraw ME, Lindsay TF, Love MP, Pannu N, Rabasa-Lhoret R, Shuaib A, Teal P, Theroux P, Turpie AG, Welsh RC, Tanguay JF.** The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011; 27 Suppl A S1-59.
2. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie KHK. S3-Leitlinie, 2. Aufl., Langfassung Vers.1 vom 15.07.2013. Düsseldorf (Ger): AWMF 2013; (AWMF Leitlinien Registernummer nvl-004). http://versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf&lnkname=nvl_khk_lang, Zugriff am 29.09.2014.
3. **Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, Fonarow GC, Lange RA, Levine GN, Maddox TM, Naidu SS, Ohman EM, Smith PK.** 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000095>, Zugriff am 30.09.2014.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Prasugrel vom 17. Juni 2010. Berlin: G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1149/2010-06-17_AM-RL4_Prasugrel_BAnz.pdf, Zugriff am 30.09.2014.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom vom 16. Dezember 2010. Berlin: G-BA 2010; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1261/2010-12-16_AM-RL-3_Clopidogrel-ASS_BAnz.pdf, Zugriff am 26.06.2013.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ticagrelor. Berlin (GER): G-BA 2011; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf, Zugriff am 26.06.2013.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage I (OTC-Übersicht): Nummer 2 (Acetylsalicylsäure) vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1676/2013-03-21_AM-RL-OTC_Nr2-ASS_BAnz.pdf, Zugriff am 24.03.2014.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A11-02). Köln (Ger): IQWiG 2011; (IQWiG-Berichte - Jahr 2011 Nr. 96).

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Cardiovascular disease - statins: guidance (TA94). London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11564/33151/33151.pdf>, Zugriff am 07.04.2014.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. MI - secondary prevention: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction (CG172). London (UK): NICE 2013; <http://publications.nice.org.uk/mi-secondary-prevention-cg172/contents>, Zugriff am 26.03.2014.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndrome (TA317 (review of TA182)). London (UK): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta317/resources/guidance-prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndromes-review-of-technology-appraisal-guidance-182-pdf>, Zugriff am 30.09.2014.
12. **Skinner JS, Cooper A**. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Clin Evid (Online) 2011.
13. **Sudlow Cathie LM, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ**. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (CD001246).
14. **Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, Akl EA, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA**. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e637S-e668S.

Anlagen:

Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomised trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect

FIGURE 2. GRADE approach to rating quality of evidence. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

Abbildung 1: aus Vandvik et al. 2012

Table 4—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low- or very-low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies.	The best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden.	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise) or very strong evidence from observational studies.	Best action may differ depending on circumstances or patient or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low- or very-low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced.	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or randomized controlled trials, with serious flaws or indirect evidence.	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Abbildung 2: aus Vandvik et al 2012

Evidenzklassifizierung der NVL KHK

Evidenzgrad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko
1 +	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko
2 ++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen-(Confounder-) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge
3	Nicht analytische Studien, z. B. Fallstudien, Fallserien
4	Expertenmeinung

Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll	positiv ↑↑
		soll nicht	negativ ↓↓
B	Empfehlung	sollte	positiv ↑
		sollte nicht	negativ ↓
0	offen	kann	↔

Table 1. Grading system used in the preparation of the Canadian Cardiovascular Society antiplatelet consensus statement

Class of Recommendation	Level of Evidence
I: Evidence and/or general agreement that a given diagnostic procedure/treatment is beneficial, useful, and effective	A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses
IIa: Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the weight of evidence in favour	B: Data derived from a single randomized clinical trial or large nonrandomized studies
IIb: Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the treatment with the usefulness/efficacy less well established	C: Consensus of opinion by experts and/or small studies, retrospective studies, and registries
III: Evidence that the treatment is not useful and in some cases may be harmful	

Abbildung 3: aus Bell et al. 2011