



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-156 Colchicin

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

Colchicin

Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovask. Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem MI

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

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage I (OTC-Übersicht)

- 2) **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.

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung)

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

21a. Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse

- ausgenommen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung während eines Behandlungszeitraums von bis zu 12 Monaten,

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Colchicin

Sekundärprophylaxe von ischämischen kardiovask. Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem MI

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

- ausgenommen bei Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, für die eine Thrombolyse in Frage kommt, während eines Behandlungszeitraums von bis zu 28 Tagen.

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IV (Therapiehinweise)

Prasugrel:

- Therapiehinweis zu Prasugrel vom 17. Juni 2010

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII (Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V)

- **Ticagrelor** vom 15.12.2011 (Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom)
- **Ticagrelor** vom 15.09.2016 (neues Anwendungsgebiet: Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

- Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
- Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents nicht in Betracht kommt

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 Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Colchicin M04AC01 Colxi	<u>Erwachsene</u> Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien.
<i>Nachfolgend werden Arzneimittel aufgeführt, welche explizit eine Zulassung für die Sekundärprophylaxe atherothrombotischer Ereignisse/ischämischer Ereignisse aufweisen.</i> <i>Darüber hinaus kommen zur Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen nach vor kurzem stattgefundenem Herzinfarkt Wirkstoffe zur Behandlung der zugrundeliegenden KHK sowie von Grund- und Begleiterkrankungen (Dyslipoproteinämien, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus) unter Berücksichtigung der Eignung des Arzneimittels für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage.</i>	
<i>Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren</i>	
Rivaroxaban B01AF01 Xarelto	Xarelto® 2,5 mg: - Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern - Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. Stand FI 08/2021
<i>Thrombozytenaggregationshemmer</i>	
Acetylsalicylsäure B01AC06	Zur Thrombozytenaggregationshemmung bei – instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. HerzASS ratiopharm	– akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie – Reinfarktprophylaxe – nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z. B. nach ACVB, bei PTCA). – Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind. Stand FI 12/2019
Clopidogrel B01AC04 Iscover	Sekundärprävention 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 nach-gewiesener 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. [...] Stand FI 07/2020
Clopidogrel/ASS B01AC30 z.B. Plavix	Sekundärprävention 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. Stand FI 05/2021
Prasugrel B01AC22	Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Efient 5 mg /10 mg Filmtabletten	Stand FI 11/2019
Ticagrelor B01AC24 Brilique 60 mg / 90 mg Filmtabletten	Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit - akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) oder - einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses Stand FI 09/2019
<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>	
Phenprocoumon B01AA04 Marcumar	Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie. Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. Stand FI 06/2018
Warfarin-Natrium B01AA03 Coumadin	Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist Stand FI 06/2017
<i>Heparine und Heparinoide</i>	
Heparin B01AB01 z.B. Heparin Natrium Braun®	– Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen – Im Rahmen der Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Herzinfarktes sowie der instabilen Angina pectoris)
Enoxaparin B01AB05 z.B. Clexane®	2. Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI): zur Prävention von erneut auftretender schwerer Angina pectoris oder eines drohenden Myokardinfarktes bei Patienten mit instabiler Angina oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt. <i>Hinweise zu den Anwendungsgebieten</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">– Von der Behandlung mit der Enoxaparin-Natrium-Therapie profitieren am ehesten Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Schmerzsymptomatik behandelt werden und die ischämische EKG-Veränderungen und/oder erhöhte kardiale Enzymkonzentrationen vor Therapiebeginn aufweisen.– Falls eine koronare Bypass-Operation während der Behandlung mit Enoxaparin-Natrium notwendig wird, sollte die Therapie mit Enoxaparin-Natrium abgesetzt und der Patient auf die übliche antithrombotische Standardtherapie (z.B. unfractioniertes Heparin) umgestellt werden.– Enoxaparin-Natrium wird, falls nicht kontraindiziert, zusätzlich zu 100 bis 325 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag angewendet. |
|--|---|

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-156 (Beratung nach § 35a SGB V) Colchicin

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	16
3.3 Leitlinien.....	44
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	116
Referenzen	119
Anhang	122

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACEP	American College of Emergency Physicians
ACM	All-cause mortality
ACS	Acute coronary syndrome
AF	Atrial fibrillation
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMI	Acute myocardial infarction
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BARC	Bleeding academic research consortium
CABG	Coronary artery bypass grafting
CAD	Coronary artery disease
DAPT	Dual antiplatelet therapy
DDD	Definierte Tagesdosen
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DES	Drug-eluting stent
DOAK	Direkten oralen Antikoagulans
DT	Duale Therapie
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBR	High bleeding risk
HR	Hazard Ratio
hs-CRP	High-sensitivity C - reactive protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

LDL	Low Density Lipoprotein
LoE	Level of Evidence
MACE	Major adverse cardiovascular events
MI	Myocardial infarction
NACCE	Net composite of adverse cardiac and cerebrovascular events
NACE	Net adverse clinical events
NAEMSP	National Association of EMS Physicians
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
NSTEMI	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAC	Oral anticoagulant
OR	Odds Ratio
pAVK	Peripherer arterieller Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SAPT	Single antiplatelet therapy
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Intervention
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TRIP	Turn Research into Practice Database
TT	Tripletherapie
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Myokardinfarkt durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 25.06.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2729 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 26 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Al Said S et al., 2024 [1].

Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) after acute myocardial infarction: a network meta-analysis (Review)

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) in addition to background antiplatelet therapy, compared with placebo, antiplatelet therapy, or both, after acute myocardial infarction (AMI) in people without an indication for anticoagulation (i.e. atrial fibrillation or venous thromboembolism).

Methodik

Population:

- adults (aged 18 years or older) with an AMI (NSTEMI or STEMI) and without an indication for oral anticoagulation

Intervention:

- Dabigatran-based therapy (i.e. dabigatran in combination with SAPT or DAPT)
- **Rivaroxaban-based therapy (i.e. rivaroxaban in combination with SAPT or DAPT)**
- Apixaban-based therapy (i.e. apixaban in combination with SAPT or DAPT)
- Edoxaban-based therapy (i.e. edoxaban in combination with SAPT or DAPT)
- Our assessment involved both direct and indirect comparisons. For direct comparisons, we investigated the efficacy and safety of each individual NOAC when compared to placebo. For indirect comparisons, we explored how NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) performed relative to one another.

Komparator:

- Eligible controls were placebo, an antiplatelet-based antithrombotic strategy (SAPT/DAPT), or both

Endpunkte:

- Primary outcomes: All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Major bleeding
- Secondary outcomes: Myocardial infarction, Stroke (ischaemic, haemorrhagic, or of uncertain cause), Stent thrombosis, Non-major bleeding, Recurrent hospitalisation, Systemic embolism, Health-related quality of life, assessed using validated instruments (e.g. 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), EuroQol Five-Dimension Health Survey (EQ-5D))

Recherche/Suchzeitraum:

- We identified trials through systematic searches of the following bibliographic databases.
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in the Cochrane Library (Issue 9 of 12, 2022)
 - MEDLINE ALL (Ovid, 1946 to 22 September 2022)
 - Embase (Ovid, 1980 to 2022, week 37)
 - Conference Proceedings Citation Index – Science (CPCI-S) on

- Web of Science (Clarivate Analytics, 1990 to 23 September 2022)
- We checked the reference lists of all included studies and any relevant systematic reviews for additional references to trials. We also examined any relevant errata and retraction statements related to included studies.

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed the risk of bias for each trial using the criteria outlined in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*
- We quantified heterogeneity using the I² statistic, interpreting the values according to the following thresholds, as recommended in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs, 53 References
- Rivaroxaban studies: ATLAS ACS, ATLAS ACS 2, GEMINI-ACS
- The included trials randomised a total of 33,039 participants, of whom [...] 3491 from ATLAS ACS, 15,526 from ATLAS ACS 2, 3037 from GEMINI-ACS, [...]

Charakteristika der Population/Studien:

Table 4. Baseline characteristics of included trials

Variable	APPRAISE 1	APPRAISE 2	ATLAS ACS	ATLAS ACS 2	GEMINI-ACS	REDEEM
Design	RCT (phase II)	RCT (phase III)	RCT (phase II)	RCT (phase III)	RCT (phase II)	RCT (phase II)
Overall study population	1715	7392	3491	15526	3037	1878
NOAC type	Apixaban	Apixaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
NOAC dosages	2.5 mg BD, 10 mg QD	5 mg BD	5 mg QD, 10 mg QD, 15 mg QD, 20 mg QD	2.5 mg BD, 5 mg BD	2.5 mg BD	50 mg BD, 75 mg BD, 110 mg BD, 150 mg BD
Concomitant antiplatelet therapy	All participants received aspirin, and 76% received additional clopidogrel.	All participants received aspirin, and 81% received additional clopidogrel.	All participants received aspirin and 80% received additional clopidogrel.	All participants received aspirin, and 93% received additional clopidogrel.	All participants received SAPT with either clopidogrel (43.9%) or ticagrelor (56.1%).	All participants received aspirin, and 93% received additional clopidogrel.
Date of study	May 2006–Oct 2007	Mar 2009–Nov 2010	Nov 2006–Oct 2008	Nov 2008–Sep 2011	Apr 2015–Oct 2016	Mar 2008–Oct 2009
Follow-up (months)	6	8	6	13	11	6
Centres/countries	151/14	858/39	297/27	766/44	371/21	161/24
N randomised	1715	7392	3491	15,526	3037	1878
Days to randomisation	4	6	4	5	5	7
Median age (years)	61	67	57	62	62	62
Age (> 65 years), %	NR	59	24	37	42	45
Sex (male), %	77	67	78	75	75	75
STEMI, %	63	40	52	50	49	60

Table 4. Baseline characteristics of included trials *(Continued)*

NSTEMI, %	28	41	30	26	40	40
Unstable angina, %	9	18	18	24	11	NR
PCI for MI, %	66	44	61	63	87	55
Previous MI, %	6	25	21	27	21	29
Diabetes, %	22	48	19	32	29	32
Hypertension, %	NR	NR	57	68	71	67
Dyslipidaemia, %	NR	NR	44	49	56	NR
Smoker, %	NR	12	62	NR	32	61
Heart failure, %	13	28	NR	NR	10	11
Peripheral artery disease, %	6	18	NR	NR	4	7
Cerebrovascular disease, %	4	10	NR	3	NR	NR
Renal insufficiency, %	29	28	NR	NR	NR	NR

BD: twice daily; MI: myocardial infarction; N: number; NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; NR: not reported; NSTEMI: non-ST-segment elevation myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; QD: once daily; RCT: randomised controlled trial; SAPT: single antiplatelet therapy; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

Qualität der Studien:

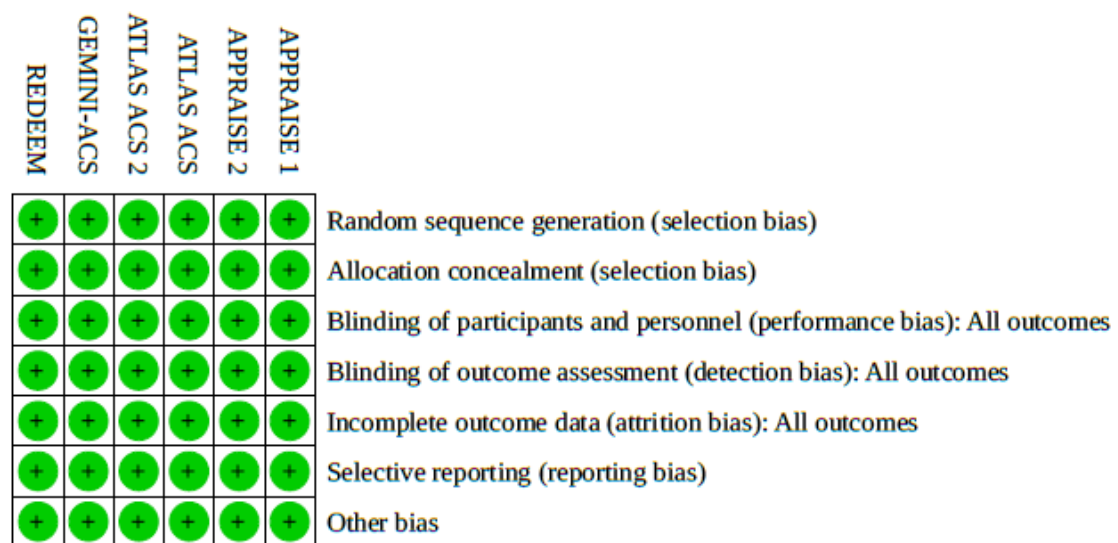
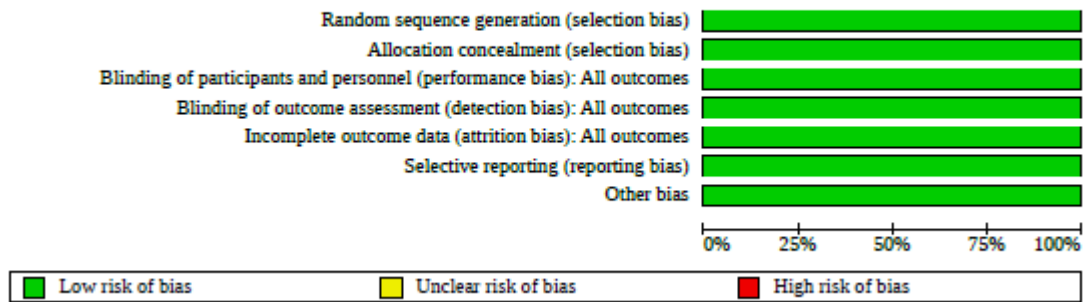


Figure 5. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.

Figure 6. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Effects of interventions

Summary of findings 1. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus placebo in adults with acute myocardial infarction and without an indication for anticoagulation: all-cause mortality

Patient or population: adults after AMI without an indication for anticoagulation

Settings: secondary care

Intervention: NOACs (apixaban, rivaroxaban, dabigatran), all doses combined

Comparison: placebo

Outcome: all-cause mortality

Comparison	No. of participants (no. of studies)	Direct evidence RR (95% CI)	Indirect evidence RR (95% CI)	NMA RR (95% CI)	Anticipated absolute effects estimate of the NMA			Certainty of the evidence of the NMA
					Risk with placebo	Risk with intervention	Risk difference with intervention	
Apixaban (all doses combined) vs placebo	8638 (2)	1.09 (0.88 to 1.35)	—	1.09 (0.88 to 1.35)	36 per 1000	39 per 1000 (32 to 49)	3 more per 1000 (4 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕⊖ Moderate^a
Rivaroxaban (all doses combined) vs placebo	21,870 (3)	0.82 (0.69 to 0.98)	—	0.82 (0.69 to 0.98)	25 per 1000	20 per 1000 (17 to 24)	4 fewer per 1000 (8 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High
Dabigatran (all doses combined) vs placebo	1861 (1)	0.57 (0.31 to 1.06)	—	0.57 (0.31 to 1.06)	38 per 1000	22 per 1000 (12 to 40)	16 fewer per 1000 (26 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊖ Low^b

AMI: acute myocardial infarction; CI: confidence interval; NMA: network meta-analysis; NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Summary of findings 2. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus placebo in adults with acute myocardial infarction and without an indication for anticoagulation: cardiovascular mortality

Patient or population: adults after AMI without an indication for anticoagulation

Settings: secondary care

Intervention: NOACs (apixaban, rivaroxaban, dabigatran), all doses combined

Comparison: placebo

Outcome: cardiovascular mortality

Comparison	No. of participants (no. of studies)	Direct evidence RR (95% CI)	Indirect evidence RR (95% CI)	NMA RR (95% CI)	Anticipated absolute effects estimate of the NMA			Certainty of the evidence of the NMA
					Risk with placebo	Risk with intervention	Risk difference with intervention	
Apixaban (all doses combined) vs placebo	8638 (2)	0.99 (0.77 to 1.27)	—	0.99 (0.77 to 1.27)	28 per 1000	28 per 1000 (21 to 35)	0 fewer per 1000 (6 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊖ Moderate^a
Rivaroxaban (all doses combined) vs placebo	21,870 (3)	0.83 (0.69 to 1.01)	—	0.83 (0.69 to 1.01)	22 per 1000	18 per 1000 (15 to 22)	4 fewer per 1000 (7 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊖ Moderate^a
Dabigatran (all doses combined) vs placebo	1861 (1)	0.72 (0.34 to 1.52)	—	0.72 (0.34 to 1.52)	24 per 1000	17 per 1000 (8 to 37)	7 fewer per 1000 (16 fewer to 13 more)	⊕⊕⊖⊖ Low^b

AMI: acute myocardial infarction; CI: confidence interval; NMA: network meta-analysis; NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Summary of findings 3. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus placebo in adults with acute myocardial infarction and without an indication for anticoagulation: major bleeding

Patient or population: adults after AMI without an indication for anticoagulation

Settings: secondary care

Intervention: NOACs (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) - all doses combined

Comparison: placebo

Outcome: major bleeding

Comparison	No. of participants (no. of studies)	Direct evidence RR (95% CI)	Indirect evidence RR (95% CI)	NMA RR (95% CI)	Anticipated absolute effects estimate of the NMA			Certainty of the evidence of the NMA
					Risk with placebo	Risk with intervention	Risk difference with intervention	
Apixaban (all doses combined) vs placebo	8544 (2)	2.41 (1.44 to 4.06)	—	2.41 (1.44 to 4.06)	5 per 1000	11 per 1000 (7 to 19)	7 more per 1000 (2 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ High
Rivaroxaban (all doses combined) vs placebo	21,870 (3)	3.31 (1.12 to 9.77)	—	3.31 (1.12 to 9.77)	4 per 1000	12 per 1000 (4 to 35)	8 more per 1000 (0 fewer to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ High
Dabigatran (all doses combined) vs placebo	1861 (1)	1.74 (0.22 to 14.12)	—	1.74 (0.22 to 14.12)	3 per 1000	5 per 1000 (1 to 38)	2 more per 1000 (2 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊖ Low ^a

AMI: acute myocardial infarction; CI: confidence interval; NMA: network meta-analysis; NOAC: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

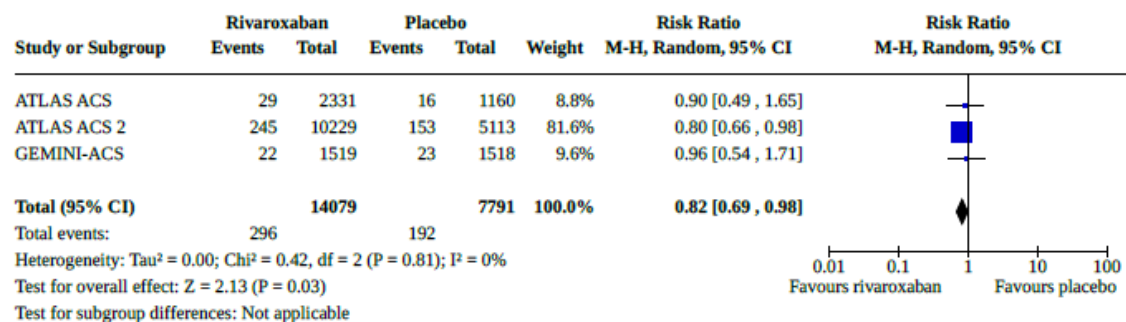
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Primary outcomes – primary analyses (NOACs, all doses combined)

For our primary outcomes in the primary analyses involving NOACs of combined doses, there were no closed loops in the network and thus the NMA effect estimates of each 'NOAC (all doses combined) versus placebo' comparison presented below were identical to those of the pairwise meta-analyses.

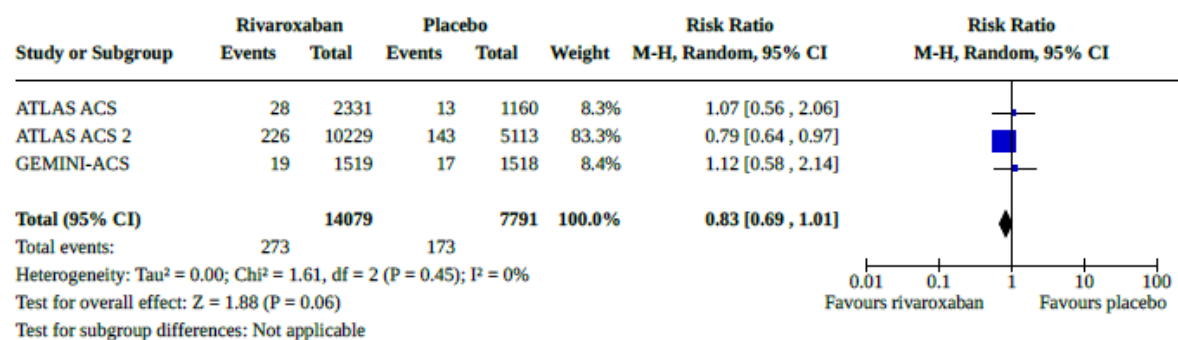
- *All-cause mortality:* Rivaroxaban (all doses combined) compared with placebo reduces the rate of all-cause mortality (RR 0.82, 95% CI 0.69 to 0.98; NNTB 250; $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$; 3 studies, 21,870 participants; high-certainty evidence; Table 1). See Analysis 1.2 for the pairwise meta-analysis effect estimates.

Analysis 1.2. Comparison 1: NOACs (all doses combined) versus placebo: all-cause mortality, Outcome 2: All-cause mortality (rivaroxaban versus placebo)



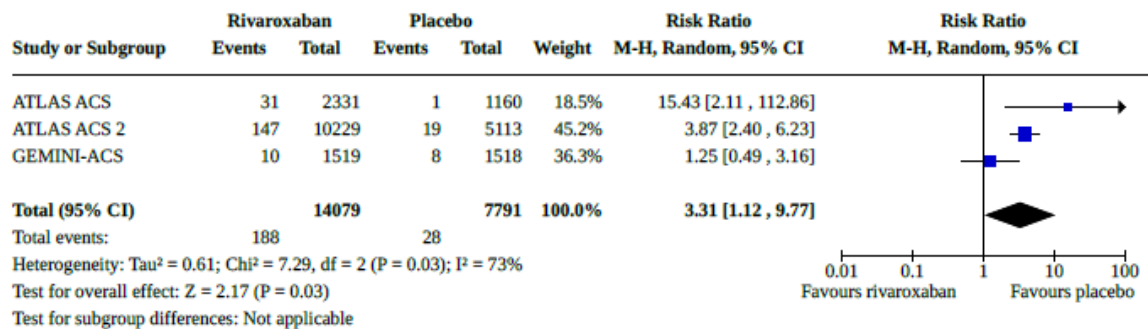
- *Cardiovascular mortality:* Rivaroxaban (all doses combined) compared with placebo probably reduces the rate of cardiovascular mortality (RR 0.83, 95% CI 0.69 to 1.01; NNTB 250; $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$; 3 studies, 21,870 participants; moderate-certainty evidence; Table 2). See Analysis 2.2 for the pairwise meta-analysis effect estimates.

Analysis 2.2. Comparison 2: NOACs (all doses combined) versus placebo: cardiovascular mortality, Outcome 2: Cardiovascular mortality (rivaroxaban versus placebo)



- *Major bleeding:* Rivaroxaban (all doses combined) increases the rate of major bleeding compared with placebo (RR 3.31, 95% CI 1.12 to 9.77; NNTH 125; $I^2 = 73\%$, $\tau^2 = 0.61$; 3 studies, 21,870 participants; high certainty evidence; Table 3). See Analysis 3.2 for the pairwise metaanalysis effect estimates.

**Analysis 3.2. Comparison 3: NOACs (all doses combined) versus placebo:
major bleeding, Outcome 2: Major bleeding (rivaroxaban versus placebo)**



Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with placebo, rivaroxaban reduces all-cause mortality and probably reduces cardiovascular mortality after AMI in people without an indication for anticoagulation. Dabigatran may reduce the rate of all-cause mortality and may have little or no effect on cardiovascular mortality. There is probably no meaningful difference in the rate of all-cause mortality and cardiovascular mortality between apixaban and placebo. Moreover, we found no meaningful benefit in efficacy outcomes for specific therapy doses of any investigated NOACs following AMI in people without an indication for anticoagulation. Evidence from the included studies suggests that rivaroxaban and apixaban increase the risk of major bleeding compared with placebo. There may be little or no difference between dabigatran and placebo in the risk of major bleeding. Network meta-analysis did not show any superiority of one NOAC over another for our prespecified primary outcomes. Although the evidence suggests that NOACs reduce mortality, the effect size or impact is small; moreover, NOACs may increase major bleeding. Head-to-head trials, comparing NOACs against each other, are required to provide more solid evidence.

Kommentare zum Review

- Es wurde keine Evidenz mit aktivem Komparator identifiziert, vorliegend ist der SR ausschließlich mit Placebovergleich dargestellt.
- Es wurden nur die Ergebnisse zu Rivaroxaban extrahiert, da die anderen Wirkstoffe nicht zugelassen sind.
- Nur Ergebnisse zu Rivaroxaban all doses combined extrahiert, nicht die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosen.

3.2 Systematische Reviews

Galli M et al., 2024 [7].

P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after short DAPT in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We therefore sought to perform an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that compared P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after a short course of DAPT (≤3 months) vs. standard 12-month DAPT, stratified by the P2Y₁₂ inhibitor used in the monotherapy arm, in patients with ACS.

Methodik

Population:

- patients presenting with ACS undergoing PCI with drug-eluting stent(DES) implantation

Intervention/Komparator:

- random allocation to P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after initial DAPT or standard 12-month DAPT;

Endpunkte:

- pre-specified primary endpoint was trial defined major adverse cardiovascular events (MACE)
- Secondary endpoints included net benefit endpoints [i.e. all-cause death and trial-defined net adverse clinical events (NACE)], individual ischaemic endpoints [i.e. cardiovascular death, myocardial infarction(MI) , stroke, and stent thrombosis], and bleeding endpoints (i.e. any bleeding and trial-defined major bleeding).
- In cases where a study reported multiple definitions of MACE or major bleeding, our approach was to prioritize those definitions more aligned with the Academic Research Consortium recommendations.^{17, 18}

Recherche/Suchzeitraum:

- Information sources included MEDLINE through PubMed, Cochrane, and Web of Science databases from January 2009 to June 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of Bias(RoB) 2 tool.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs
- five trials used a strategy of ticagrelor monotherapy against ticagrelor- based DAPT (GLOBAL-LEADERS, TWILIGHT-ACS, TICO, T-PASS, ULTIMATE-DAPT)^{22 –26} and two trials clopidogrel monotherapy against clopidogrel-based DAPT (SMART-CHOICE, STOPDAPT-2 ACS).^{27, 28}
- Four trials explored the effects of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after 1-month DAPT and three trials after 3-month DAPT course.

Charakteristika der Population/Studien:

- a total of 27 284 patients were selected, appraised for quality, and included in the meta-analysis

Table 1 Key trial characteristics

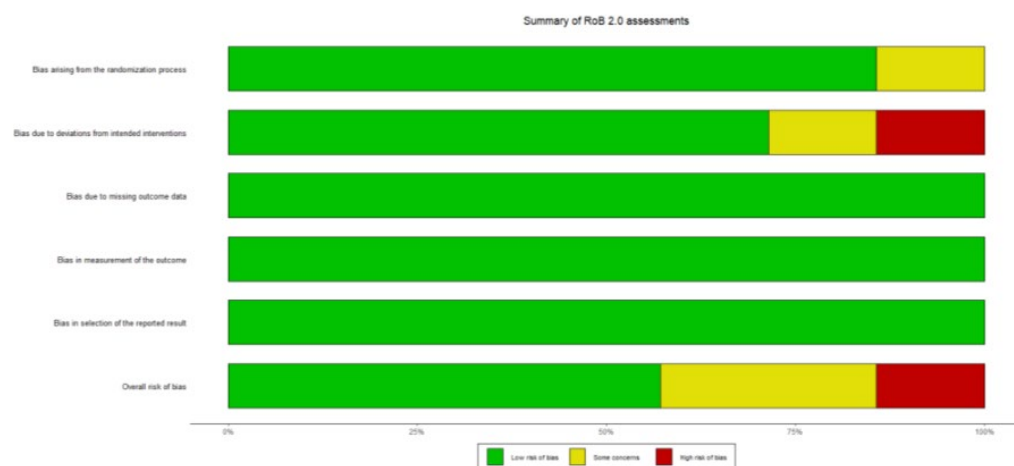
Study (year)	GLOBAL LEADERS (2019)	SMART-CHOICE (2019)	TWILIGHT-ACS (2020)	TICO (2020)	STOPDAPT-2 ACS (2021)	T-PASS (2023)	ULTIMATE-DAPT (2024)
Original sample size	15 968	2993	9006	3056	4136	2850	3400
ACS sample	7487 (47%)	1741 (58%)	4614 (51%)	3056 (100%)	4136 (100%)	2850 (100%)	3400 (100%)
Mean age	64	NA	64	61	67	61	63
Female (%)	23	NA	25	21	21	17	26
Diabetes (%)	21	NA	35	27	27	30	32
Presentation	STEMI: 28%, NSTEMI-ACS: 72%	STEMI: 18%, NSTEMI-ACS: 82%	NSTEMI-ACS: 100%	STEMI: 36%, NSTEMI-ACS: 64%	STEMI: 56%, NSTEMI-ACS: 44%	STEMI: 40%, NSTEMI-ACS: 60%	STEMI: 28%, STE-ACS: 72%
Trial design	Superiority	Non-inferiority	Superiority	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority	Non-inferiority
Blinding	Open label	Open label	Double blind	Open label	Open label	Open label	Double blind
Randomization time	In hospital	Within 3 months after index procedure	3 months	In hospital	In hospital	After index procedure	1 month
Short DAPT duration	1 month	3 months	3 months	3 months	1–2 months (39 days)	<1 month (16 days)	1 month
P2Y ₁₂ inhibitor used in the monotherapy arm	Ticagrelor	Clopidogrel	Ticagrelor	Ticagrelor	Clopidogrel	Ticagrelor	Ticagrelor
Standard DAPT definition	12-month DAPT (ticagrelor)	12-month DAPT (clopidogrel)	15-month DAPT (ticagrelor)	12-month DAPT (ticagrelor)	12-month DAPT (clopidogrel)	12-month DAPT (ticagrelor)	12-month DAPT (ticagrelor)

Baseline data represent characteristics of the ACS population, if available in the original publication.

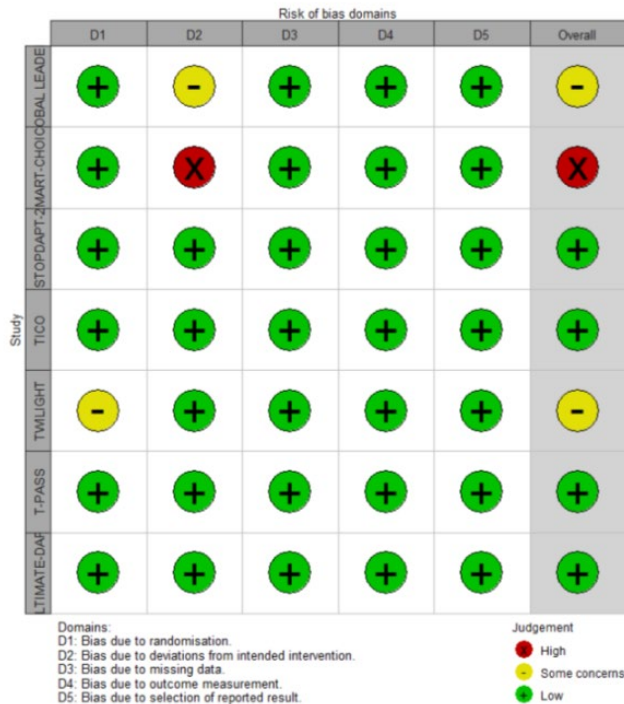
Abbreviations: ACS, acute coronary syndromes; NA, not available; NSTEMI-ACS, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; RCT, randomized controlled trial; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; DAPT, dual antiplatelet therapy.

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1. Overall risk of bias for the studies included in the meta-analysis.



Supplementary Figure 2. Individual risk of bias for the studies included in the meta-analysis.



Studienergebnisse:

Primary Endpoint

- The pooled analysis showed no difference in MACE between P2Y12 inhibitor monotherapy after short DAPT versus 12-month DAPT (OR 0.92; 95% CI 0.76-1.12; P = 0.424; NNTB = 475) with moderate heterogeneity ($\tau^2 = 0.027$; $I^2 = 37\%$; prediction interval = 0.57-1.51) (Figure 2). The quality of evidence was deemed low. Of note, the pre-specified subgroup analysis by the P2Y12 inhibitor used in the monotherapy arm showed a significant interaction (Pint = 0.016), with a reduction in MACE in trials of ticagrelor monotherapy (OR 0.84; 95% CI 0.71-0.98; P = 0.028; NNTB = 206) but not in trials of clopidogrel monotherapy (OR 1.32; 95% CI 0.94-1.84; P = 0.105; NNTB = 140), and low heterogeneity in both subgroups (Figure 3). Quality of evidence was deemed moderate for ticagrelor monotherapy and very low for clopidogrel monotherapy (Supplementary material online, Table S7).

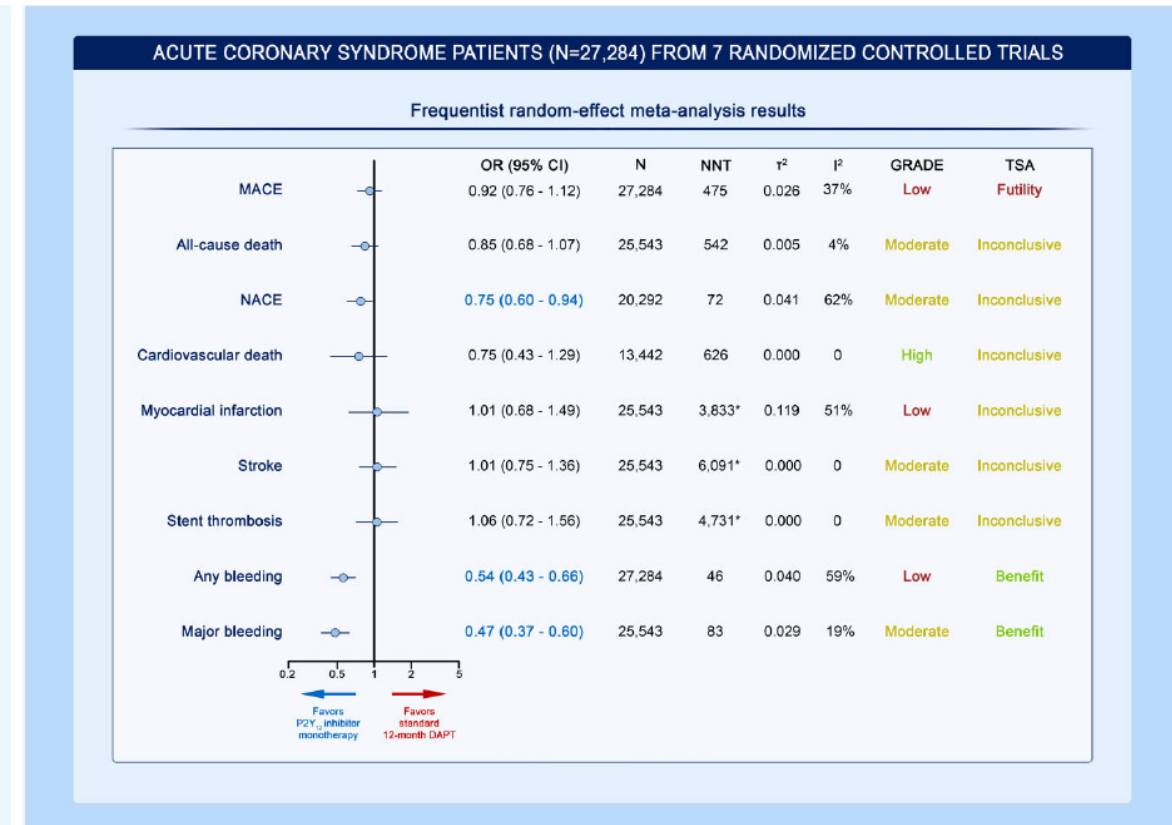


Figure 2 Forest plots for the comparison of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after a short course of DAPT vs. standard DAPT. The figure illustrates the treatment effect estimate for pre-specified endpoints comparing P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after a short course of DAPT and standard DAPT. Circles and lines represent OR and 95% CI, respectively. NNT are reported as NNT for benefit, except for those highlighted by *, representing NNT for harm. Conclusiveness for futility in the TSA means that performing another trial comparing the same treatment and control in a similar population will lead to the same neutral results, without substantially advancing the overall evidence on the topic. Abbreviations: CI, confidence interval; Clopi, clopidogrel; DAPT, dual antiplatelet therapy; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; MACE, major adverse cardiovascular events; NACE, net adverse clinical events; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio; Pra, prasugrel; Tica, ticagrelor; TSA, trial sequential analysis.

Secondary endpoints

Net benefit and mortality

- P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after short DAPT significantly reduced NACE (OR 0.75; 95% CI 0.60-0.94; $P = 0.011$; NNTB = 72) and was associated with a non-significant reduction in all-cause death compared to 12-month DAPT (Figure 2), with high heterogeneity for NACE ($\tau^2 = 0.025$; $I^2 = 68\%$; prediction interval = 0.22-2.71) and low heterogeneity for all-cause death ($\tau^2 = 0.019$; $I^2 = 23\%$; prediction interval = 0.46-1.57). There was a significant interaction for subgroup difference according to the P2Y₁₂ inhibitor used for both all-cause death ($P_{int} = 0.042$) and NACE ($P_{int} = 0.018$). Ticagrelor (OR 0.70; 95% CI 0.58-0.84; $P < 0.001$; NNTB = 53), but not clopidogrel monotherapy (OR 1.16; 95% CI 0.79-1.63; $P = 0.487$; NNTB = 272) reduced NACE. Similarly, ticagrelor (OR 0.77; 95% CI 0.61-0.98; $P = 0.035$; NNTB = 334), but not clopidogrel monotherapy (OR 1.49; 95% CI 0.80-2.69; $P = 0.179$; NNTB = 224) reduced all-cause death. Within the specific subgroups, heterogeneity was moderate for NACE in the ticagrelor ($\tau^2 = 0.016$; $I^2 = 46\%$; prediction interval = 0.35-1.34) but not clopidogrel ($\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0\%$) subgroup, and low for all-cause death in both ticagrelor ($\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0\%$; prediction interval = 0.53-1.14) and clopidogrel monotherapy ($\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0\%$) (Figure 3). The quality of evidence supporting results on all-cause death and NACE was deemed moderate in the pooled analysis and in both monotherapy subgroups (Supplementary material online, Table S7).

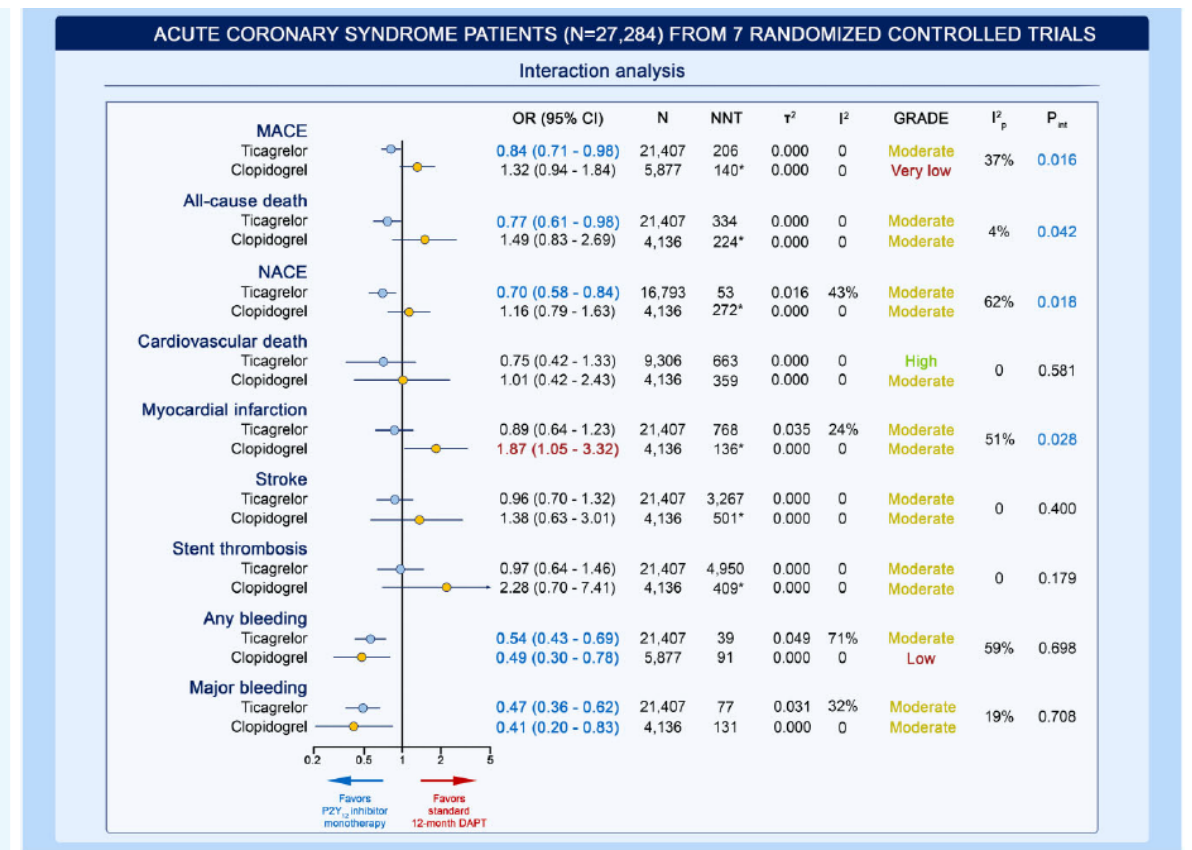


Figure 3 Pre-specified subgroup analysis according to the P2Y₁₂ inhibitor used after aspirin discontinuation vs. standard DAPT. The figure illustrates the treatment effect estimate for each P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after DAPT de-escalation by aspirin discontinuation compared with standard DAPT. Circles and lines represent OR and 95% CI, respectively. NNT are reported as NNT for benefit, except for those highlighted by *, representing NNT for harm. Conclusiveness for futility in the TSA means that performing another trial comparing the same treatment and control in a similar population will lead to the same inconclusive result, without substantially improving the overall evidence on the topic. Abbreviations: CI, confidence interval; DAPT, dual antiplatelet therapy; GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; I^2_p , I^2 pooled; MACE, major adverse cardiovascular events; NACE, net adverse clinical events; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio; P_{int} , P -value for interaction; TSA, trial sequential analysis.

Individual ischaemic endpoints

- Compared with 12-month DAPT, P2Y₁₂ inhibitor monotherapy after short DAPT was not associated with an increased risk of ischaemic events (Figure 2). Heterogeneity was high for MI ($\tau^2 = 0.119$; $I^2 = 51\%$; prediction interval = 0.33-3.05) and low for all other ischaemic endpoints. There was a significant interaction for subgroup difference in MI according to the P2Y₁₂ inhibitor used ($P_{int} = 0.028$). Ticagrelor monotherapy was associated with a non-significant reduction in MI, while clopidogrel monotherapy with an increased risk of MI (OR 1.87; 95% CI 1.05-3.32; $P = 0.034$; NNTH = 136) with low heterogeneity in both subgroups ($\tau^2 = 0.035$; $I^2 = 24\%$ for ticagrelor and $\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0\%$ for clopidogrel monotherapy) (Figure 3).
- Overall, the quality of evidence for ischaemic endpoints was high for cardiovascular death and low for MI, while other ischaemic endpoints relied on moderate quality of evidence (Supplementary material online, Table S7). Within P2Y₁₂ inhibitor monotherapy subgroups, the quality of evidence for ticagrelor monotherapy was high for cardiovascular death and moderate for other endpoints, while for clopidogrel monotherapy was moderate for all ischaemic endpoints.

Bleeding endpoints

- P2Y12 inhibitor monotherapy after short DAPT was associated with a significant reduction in any bleeding(OR 0.54; 95% CI 0.43-0.66; $P < 0.001$; NNTB = 46) and major bleeding(OR 0.47; 95% CI 0.37-0.60; $P < 0.001$; NNTB = 83) , with high heterogeneity for any bleeding($\tau^2 = 0.040$; $I^2 = 59\%$; prediction interval = 0.30-0.96) and low heterogeneity for major bleeding($\tau^2 = 0.029$; $I^2 = 19\%$; prediction interval = 0.25-0.85) (Figure 2) , without significant interaction for subgroup differences by the P2Y12 inhibitor used, compared with 12-month DAPT(Figure 3) . Any bleeding(OR 0.54; 95% CI 0.43-0.69; $P < 0.001$; NNTB = 39) and major bleeding(OR 0.47; 95% CI 0.36-0.62; $P < 0.001$; NNTB = 77) were both reduced by ticagrelor monotherapy, with high heterogeneity for any bleeding ($\tau^2 = 0.049$; $I^2 = 71\%$; prediction interval = 0.24-1.22) and moderate heterogeneity for major bleeding($\tau^2 = 0.031$; $I^2 = 32\%$; prediction interval = 0.22-1.02) ; clopidogrel monotherapy was associated with a reduction in any bleeding(OR 0.49; 95% CI 0.30-0.78; $P = 0.003$; NNTB = 91) and major bleeding(OR 0.41; 95% CI 0.20-0.83; $P = 0.013$; NNTB = 131) with low heterogeneity($\tau^2 = 0.000$; $I^2 = 0\%$) for both endpoints(Figure 3) .
- Overall, the quality of evidence for bleeding endpoints was deemed low for any bleeding and moderate for major bleeding. However, the quality of evidence for ticagrelor monotherapy was deemed moderate for both any bleeding and major bleeding, while deemed low for any bleeding and moderate for major bleeding for clopidogrel monotherapy(Supplementary material online, Table S7) . Forest plots with single trial effect estimate, weight, and interaction analysis for each endpoint are shown in the appendix(Supplementary material online, Figures S4-S12) .

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients presenting with ACS undergoing PCI, a strategy of P2Y12 inhibitor monotherapy after a short course of DAPT reduces bleeding without any trade-off in efficacy compared with standard 12-month DAPT. Although there was no significant interaction for subgroup differences according to the P2Y12 inhibitor used on bleeding, ticagrelor was associated with more favourable ischaemic benefit, while clopidogrel rose some concerns for potential harm, resulting in significant interaction for net benefit. Overall, these observations suggest that ticagrelor monotherapy should be preferred when discontinuing aspirin after a short course of DAPT in patients with ACS.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu einer ähnlichen Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Casula et al. (2024) [6]
- Iglesias et al. (2025) [14]
- Joseph et al. (2025) [15]
- Singh et al. (2024) [23]

Es liegen weitere SRs, die ausschließlich Ticagrelor Monotherapie vs. 12-monatigen DAPT untersuchen, mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Guzman et al. (2025) [11]
- Harmouch W et al. (2025) [12]
- Lee et al. (2025) [17]
- Mansuri et al. (2024) [18]
- Valgimigli et al. (2024) [24]
- Webá et al. (2024) [26]

Giacoppo D et al., 2025 [9].

P2Y12 inhibitor or aspirin after percutaneous coronary intervention: individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials

Fragestellung

To assess the long term comparative effectiveness of P2Y12 inhibitor monotherapy compared with aspirin monotherapy in patients after percutaneous coronary intervention (PCI) and discontinuation of dual antiplatelet therapy (DAPT).

MethodikPopulation:

- Underwent myocardial revascularisation by PCI

Intervention:

- monotherapy with an oral P2Y12 inhibitor (ie, clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor)

Komparator:

- aspirin monotherapy

Endpunkte:

- primary outcome was a composite of MACCE comprising cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke.
- The prespecified co-primary outcome was major bleeding, primarily defined as type 3 or 5 according to the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Trials conducted before the development of the BARC definitions were, however, pooled by using the study specific definition of major bleeding.
- The secondary outcomes included a net composite of adverse cardiac and cerebrovascular events (NACCE), derived from the combination of the primary and co-primary outcomes, and the individual outcomes of all cause death, cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, ischaemic stroke, haemorrhagic stroke, definite or probable stent thrombosis (Academic Research Consortium definitions), definite stent thrombosis, probable stent thrombosis, major gastrointestinal bleeding, any bleeding, and any gastrointestinal bleeding.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched four major electronic databases (Medline through PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase through Ovid) from inception to 2 December 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias 2.0 (RoB 2)

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 16 117 patients from five randomised trials (ASCET, CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), GLASSY (GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study), HOSTEXAM (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy), STOPDAPT-2 (ShorT and OPTimal Duration of Dual AntiPlatelet Therapy-2 study))

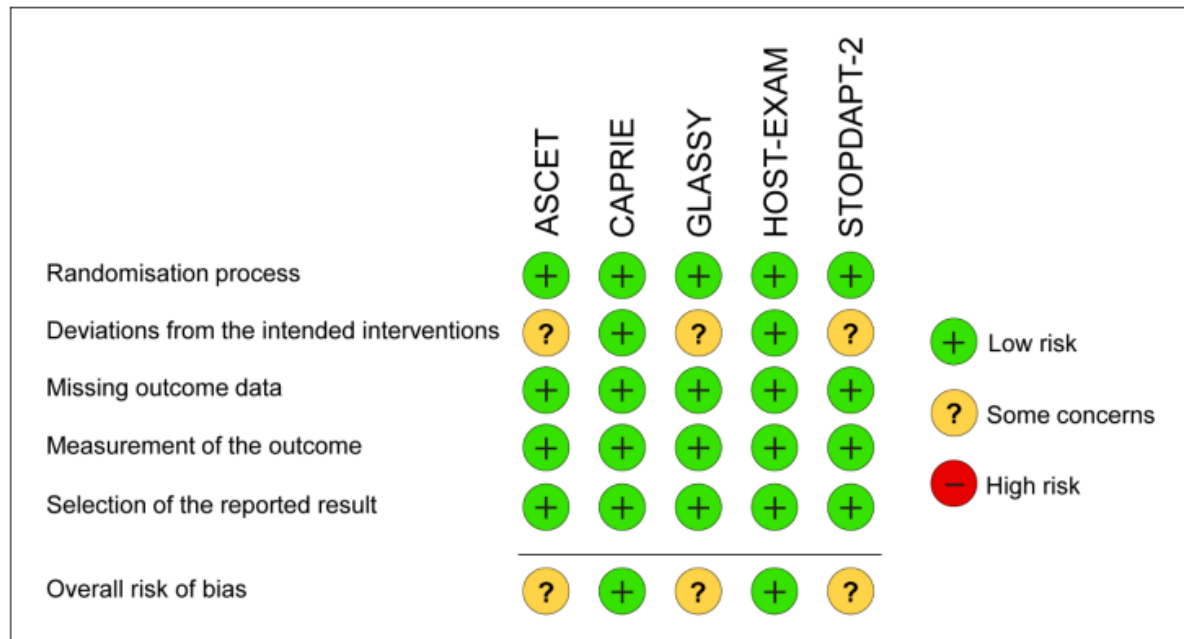
Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Baseline characteristics of participants assigned to monotherapy with a P2Y ₁₂ inhibitor or aspirin after percutaneous coronary intervention in randomised clinical trials. Values are number (percentage) unless stated otherwise			
Characteristics	P2Y ₁₂ inhibitor (n=8075)	Aspirin (n=8042)	P value
Median (IQR) age (years)	65.0 (57.0-73.0)	65.0 (57.0-72.7)	0.88
Women	1931 (23.9)	1909 (23.7)	0.79
Median (IQR) body mass index	25.7 (23.4-28.4)	25.7 (23.4-28.4)	0.76
Region:			
Europe	3817 (47.3)	3772 (46.9)	0.89
North America	143 (1.8)	145 (1.8)	
Eastern Asia	4115 (51.0)	4125 (51.3)	
Diabetes:			
Overall	2311 (28.6)	2295 (28.5)	0.90
Insulin dependent	358 (15.8)	362 (16.2)	0.76
Hypertension	5415 (67.1)	5340 (66.5)	0.38
Hypercholesterolaemia	5185 (67.8)	5201 (68.3)	0.52
Current smoking	2063 (25.5)	2038 (25.3)	0.76
Previous myocardial infarction	2450 (30.4)	2436 (30.3)	0.93
Previous stroke	294 (3.6)	326 (4.1)	0.17
Clinical presentation:			
Chronic coronary syndrome	3567 (44.2)	3607 (44.9)	0.39
Acute coronary syndrome	4508 (55.8)	4435 (55.1)	
Peripheral artery disease	386 (4.8)	449 (5.6)	0.02
Chronic kidney disease	1162 (15.0)	1105 (14.3)	0.23
Median (IQR) creatinine (μmol/L; mg/dL)	79.6 (69.0-92.8); 0.9 (0.8-1.0)	79.6 (69.0-93.0); 0.9 (0.8-1.1)	0.58
Median (IQR) eGFR (mL/min/1.73 m ²)	84.6 (68.4-97.1)	83.9 (68.1-97.1)	0.50
Chronic obstructive pulmonary disease	266 (3.4)	253 (3.3)	0.59
Liver disease	59 (0.8)	51 (0.7)	0.46
Previous bleeding	45 (0.6)	53 (0.7)	0.41
Median (IQR) haemoglobin (g/L; g/dL)	141 (130-151); 14.1 (13.0-15.1)	141 (130-151); 14.1 (13.0-15.1)	0.90
Median (IQR) white blood cell count (×10 ⁹ /L)	7.0 (5.7-8.8)	7.0 (5.8-8.7)	0.90
Median (IQR) PRECISE-DAPT score*	15.0 (9.0-23.0)	15.0 (9.0-23.0)	0.65
PRECISE-DAPT score ≥25*	1476 (20.6)	1476 (20.7)	0.85
Aspirin dose:			
Low	7462 (92.4)	7435 (92.5)	0.92
High	613 (7.6)	607 (7.5)	
P2Y ₁₂ inhibitor:			
Clopidogrel	4728 (58.6)	4732 (58.8)	0.71
Ticagrelor	3347 (41.4)	3310 (41.2)	
Proton pump inhibitor	3314 (42.3)	3273 (41.9)	0.65
Drug eluting stent:			
None	303 (3.9)	301 (3.9)	0.74
First generation	248 (3.2)	264 (3.4)	
Second generation	7150 (92.8)	7102 (92.6)	

eGFR=estimated glomerular filtration rate; IQR=interquartile range; PRECISE-DAPT=PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual AntiPlatelet Therapy.
 *Range 0-100 points (scores ≥25 represent high risk of bleeding).

Qualität der Studien:

Figure S2. Assessment of the risk of bias.



ASCET=ASpirin non-responsiveness and Clopidogrel clinical Endpoint Trial; CAPRIE=Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events; GLASSY=GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study; HOST-EXAM=Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy; STOPDAPT-2=ShorT and OPTimal Duration of Dual AntiPlatelet Therapy-2 Study;

Risk of bias across the included randomized trials as assessed by the Cochrane Collaboration Risk of Bias 2.0 (RoB 2) tool.

Studienergebnisse:

Primary and co-primary outcomes

- Table 2 and figure 1 show the number of events, incidence rates, and summary estimates of MACCE and major bleeding. At a median follow-up of 1351 days (IQR 373-1791 days), the primary MACCE outcome occurred in 341 patients assigned to P2Y12 inhibitor monotherapy (1.49 per 100 person years) and 441 patients assigned to aspirin monotherapy (1.93 per 100 person years) (table 2). In the one stage analysis, the reduction in MACCE with P2Y12 monotherapy compared with aspirin monotherapy was significant (hazard ratio 0.77, 95% CI 0.67 to 0.89, $P < 0.001$; NNTB 45.5, 95% CI 31.4 to 93.6) (table 2 and figure 1). This finding remained unchanged after multivariable mixed effects model analysis (adjusted hazard ratio 0.77 (0.67 to 0.89), $P < 0.001$) (table 2 and figure 1). The two stage analysis showed consistent results, regardless of adjustment for the summary estimate 95% CI (hazard ratio 0.77 (0.67 to 0.89), $P < 0.001$; hazard ratio 0.77 (0.63 to 0.94), $P = 0.02$), with no between trial heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $P = 0.97$) (table 3 and figure 1).

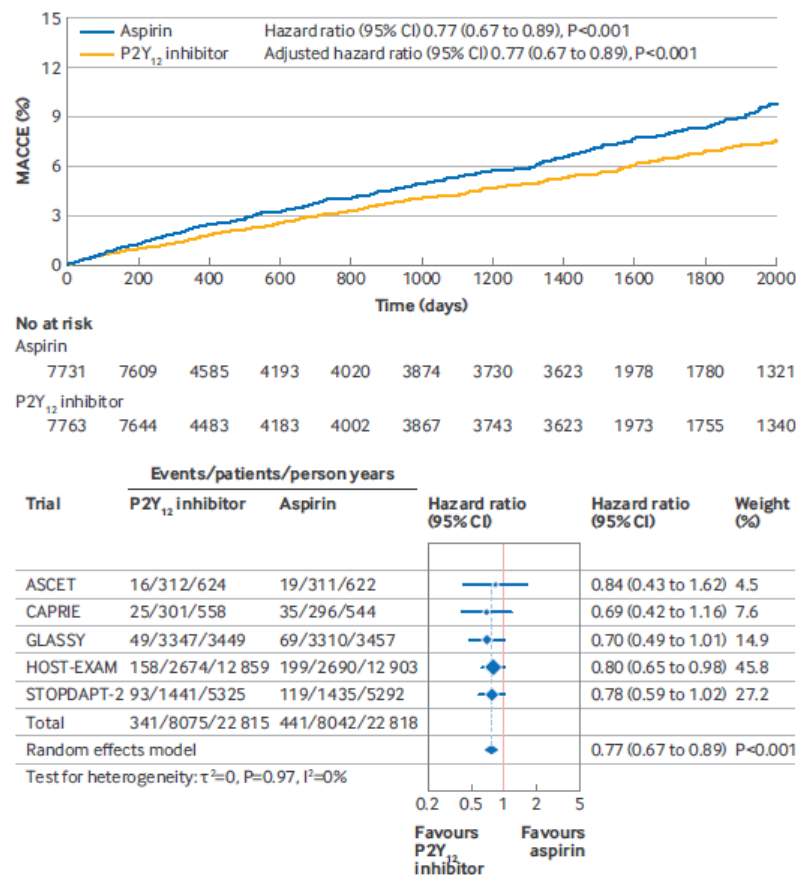


Fig 1 | Primary outcome of MACCE. Cumulative incidences were calculated using Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. (Top panel) One stage analysis accounting for differences in baseline hazard and treatment effects across trials. Mixed effects models were used to calculate hazard ratios and 95% CIs and multivariable mixed effects models to calculate adjusted hazard ratios and 95% CIs (sensitivity analysis). The corresponding P values were derived from Wald type testing. (Bottom panel) Two stage analysis by random effects models with inverse variance weighting. CI=confidence interval; ASCET=Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel clinical Endpoint Trial; CAPRIE=Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; GLASSY=GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study; HOST-EXAM=Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy; MACCE=major adverse cardiac and cerebrovascular events (composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke); STOPDAPT-2=ShorT and Optimal Duration of Dual AntiPlatelet Therapy-2 Study

- The co-primary outcome of major bleeding occurred in 160 patients assigned to P2Y₁₂ inhibitor monotherapy (0.70 per 100 person years) and 162 patients assigned to aspirin monotherapy (0.70 per 100 person years) (table 2). Major bleeding did not differ between treatment groups in both univariate one stage (hazard ratio 1.26 (0.78 to 2.04), P=0.35) and multivariable mixed effects model analyses (adjusted hazard ratio 1.12 (0.74 to 1.70), P=0.60) (table 2 and figure 2). The two stage analysis showed consistent findings (hazard ratio 1.15 (0.69 to 1.92), P=0.59) with significant between trial heterogeneity (I²=69.0%, $\tau^2=0.165$, P=0.01) (table 3 and figure 2).

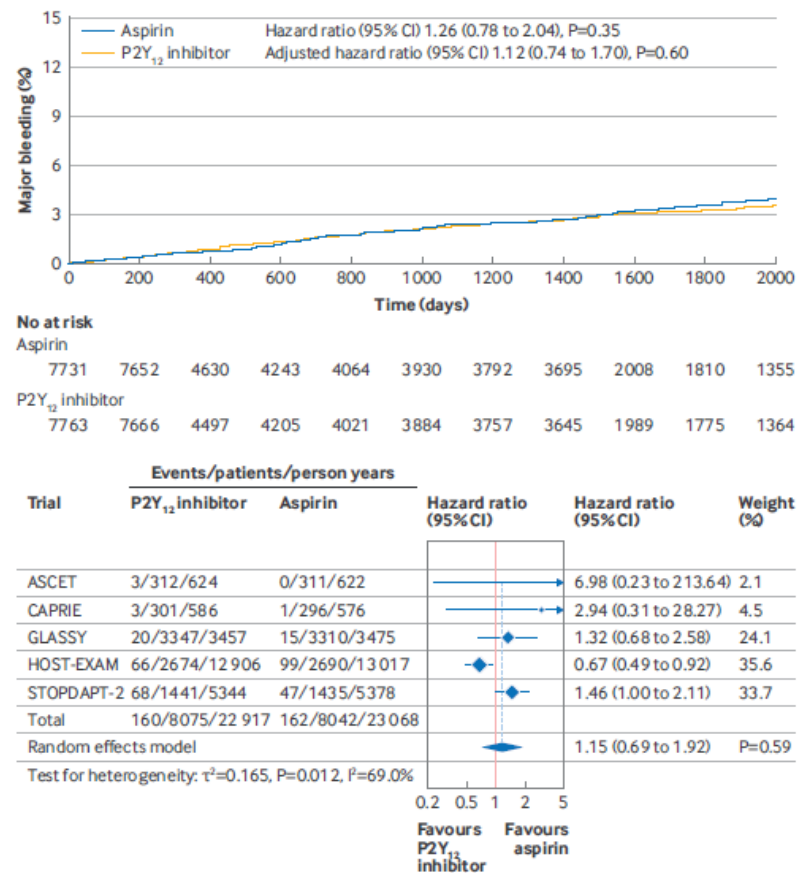


Fig 2 | Co-primary outcome of major bleeding. Cumulative incidences were calculated using Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. (Top panel) One stage analysis accounting for differences in baseline hazard and treatment effects across trials. Mixed effects models were used to calculate hazard ratios and 95% CIs and multivariable mixed effects models to calculate adjusted hazard ratios and 95% CIs (sensitivity analysis). The corresponding P values were derived from Wald type testing. (Bottom panel) Two stage analysis by random effects models with inverse variance weighting. ASCET=Aspirin non-responsiveness and Clopidogrel clinical Endpoint Trial; CAPRIE=Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events; CI=confidence interval; GLASSY=GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study; HOST-EXAM=Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of coronary artery stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy; STOPDAPT-2=Short and Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy-2 Study

Secondary outcomes

- NACCE occurred in 458 patients assigned to P2Y₁₂ inhibitor monotherapy (2.03 per 100 person years) and 544 patients assigned to aspirin monotherapy (2.41 per 100 person years) (table 2 and figure 3). The one stage analysis showed a significant reduction in NACCE associated with P2Y₁₂ monotherapy compared with aspirin monotherapy (hazard ratio 0.86 (0.75 to 0.98), P=0.03; NNTB 61.2 (95% CI 34.4 to 505.7)) (table 2 and figure 3). After multivariable mixed effects model analysis, the result remained unchanged (adjusted hazard ratio 0.85 (0.73 to 0.99), P=0.04) (table 2 and figure 3). The two stage analysis was consistent (hazard ratio 0.84 (0.73 to 0.98), P=0.03) and no between trial heterogeneity was detectable ($I^2=0\%$, $\tau^2=0.006$, P=0.43) (table 3 and figure 3). Table 2 and table 3 also include the individual secondary endpoints. Cardiovascular death was not significantly different between groups (one stage: hazard ratio 0.88 (0.68 to 1.13), P=0.31; multivariable one stage: adjusted hazard ratio 0.90 (0.72 to 1.13), P=0.37; two stage: hazard ratio 0.91 (0.73 to 1.13), P=0.39; adjusted two stage: hazard ratio 0.91 (0.66 to 1.25), P=0.44) and no between trial heterogeneity was detectable (table 2, table 3, and figure 4). Consistently, all cause death was not significantly different between antiplatelet monotherapies, regardless of the methods used (table 2, table 3, and supplementary figure S3). Myocardial infarction (one stage: hazard ratio 0.69 (0.55 to 0.87), P=0.001; NNTB 84.2 (95% CI 57.8 to 194.7); multivariable one stage: adjusted hazard ratio 0.69 (0.55 to 0.87), P=0.001; two stage: hazard ratio 0.69 (0.55 to 0.87), P=0.001; two stage: hazard ratio 0.69 (0.55 to 0.87), P=0.001)

0.86), $P=0.001$; adjusted two stage: hazard ratio 0.69 (0.50 to 0.95), $P=0.03$) and stroke (one stage: hazard ratio 0.67 (0.51 to 0.89), $P=0.006$; NNTB (98.2, 65.1 to 297.9); multivariable one stage: adjusted hazard ratio 0.67 (0.52 to 0.88), $P=0.004$; two stage: hazard ratio 0.67 (0.51 to 0.88), $P=0.003$; adjusted two stage: hazard ratio 0.67 (0.46 to 0.98), $P=0.04$) were significantly reduced in patients assigned to P2Y12 inhibitor monotherapy compared with those assigned to aspirin monotherapy (table 2, table 3, figure 5, and figure 6). No between trial heterogeneity was detectable for myocardial infarction and stroke (table 3, figure 5, and figure 6). The analysis of the stroke components showed that ischaemic stroke was significantly reduced in patients assigned to P2Y12 inhibitor monotherapy compared with those assigned to aspirin monotherapy, and haemorrhagic stroke was not significantly different between treatment groups (table 2 and table 3). Definite or probable stent thrombosis showed a numerical reduction in patients assigned to P2Y12 inhibitor monotherapy (table 2, table 3, and supplementary figure S4). The difference remained non-statistically significant in the multivariable one stage analysis and two stage analyses (table 2, table 3, and supplementary figure 4). Mild between trial heterogeneity was detected ($I^2=31.2\%$, $\tau^2<0.001$, $P=0.23$) (table 3 and supplementary figure S4).

- Any bleeding was numerically increased in patients assigned to P2Y12 inhibitor monotherapy compared with aspirin monotherapy (one stage: hazard ratio 1.33 (1.00 to 1.77), $P=0.05$; multivariable one stage: adjusted hazard ratio 1.31 (0.98 to 1.75), $P=0.07$; two stage: hazard ratio 1.29 (0.95 to 1.75), $P=0.11$) (table 2, table 3, and supplementary figure S5). Significant between trial heterogeneity was detected ($I^2=79.4\%$, $\tau^2=0.087$, $P<0.001$) (table 3 and supplementary figure S5). Major gastrointestinal bleeding and gastrointestinal bleeding did not differ between antiplatelet monotherapies, regardless of the model used (table 2, table 3, and supplementary figure S6). Significant between trial heterogeneity was detected for both major gastrointestinal bleeding ($I^2=72.8\%$, $\tau^2=0.481$, $P=0.01$) and any gastrointestinal bleeding ($I^2=58.6\%$, $\tau^2=0.135$, $P=0.06$) (table 2 and supplementary figure 6).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients who underwent PCI and had completed DAPT, monotherapy with a P2Y12 inhibitor, consisting of clopidogrel or ticagrelor, compared with aspirin was associated with lower rates of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, owing to lower risk of non-fatal cardiac or cerebrovascular events without an increase in major bleeding.

Kommentare zum Review

Es liegt ein weiterer SR zu einer ähnlichen Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Gragnano et al. (2023) [10]

Geravandi M et al., 2024 [8].

A comparison of the effects of ticagrelor and clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

This present study aims at performing a meta-analysis of Randomized Clinical Trial (RCT) studies to compare the effects of Ticagrelor and Clopidogrel in STEMI patients.

Methodik

Population:

- human subjects over 18 years of age
- in STEMI patients

Intervention/Komparator:

- Studies comparing antiplatelet treatment with Ticagrelor and Clopidogrel

Endpunkte:

- mortality, stroke, MI, Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), Bleeding academic research consortium (BARC) score, and Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Flow Grade

Recherche/Suchzeitraum:

- databases PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, and clinical trials.gov
- This search was conducted until the end of June 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool checklist in *Revman 5.3* software was used
- GRADE (The Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs
- Five thousand two hundred seventy-four participants in the ticagrelor group and 5295 participants in the clopidogrel group were examined [4, 6, 13, 20–26].

Charakteristika der Population/Studien:

- The mean (standard deviation) ages of patients in the ticagrelor group and the clopidogrel group were 58.84 years (2.70) and 59.92 years (3.19), respectively. Eight hundred seventy-three patients in the ticagrelor group (16.55%) and 882 patients in the clopidogrel group (16.65%) had diabetes

Qualität der Studien:

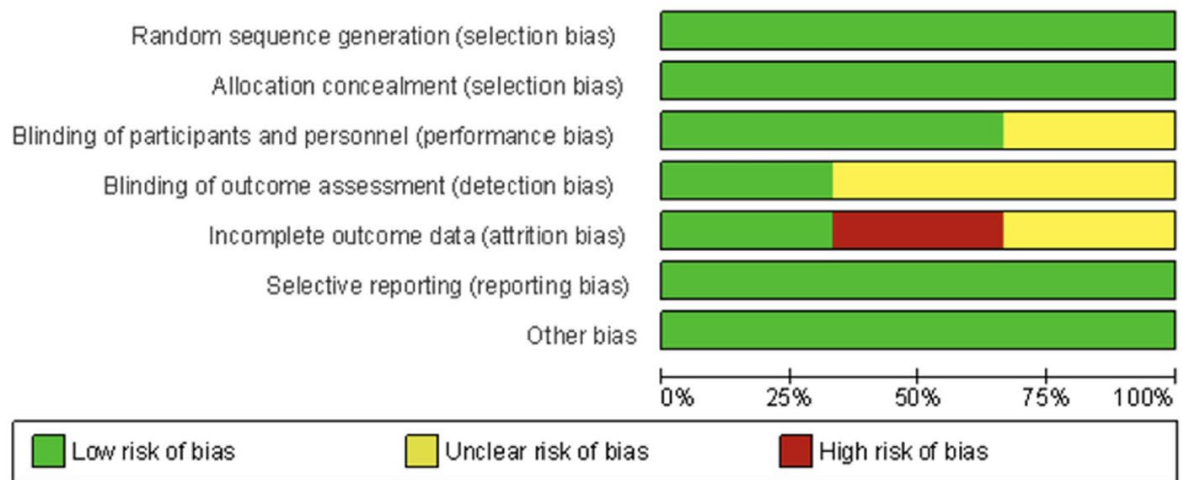
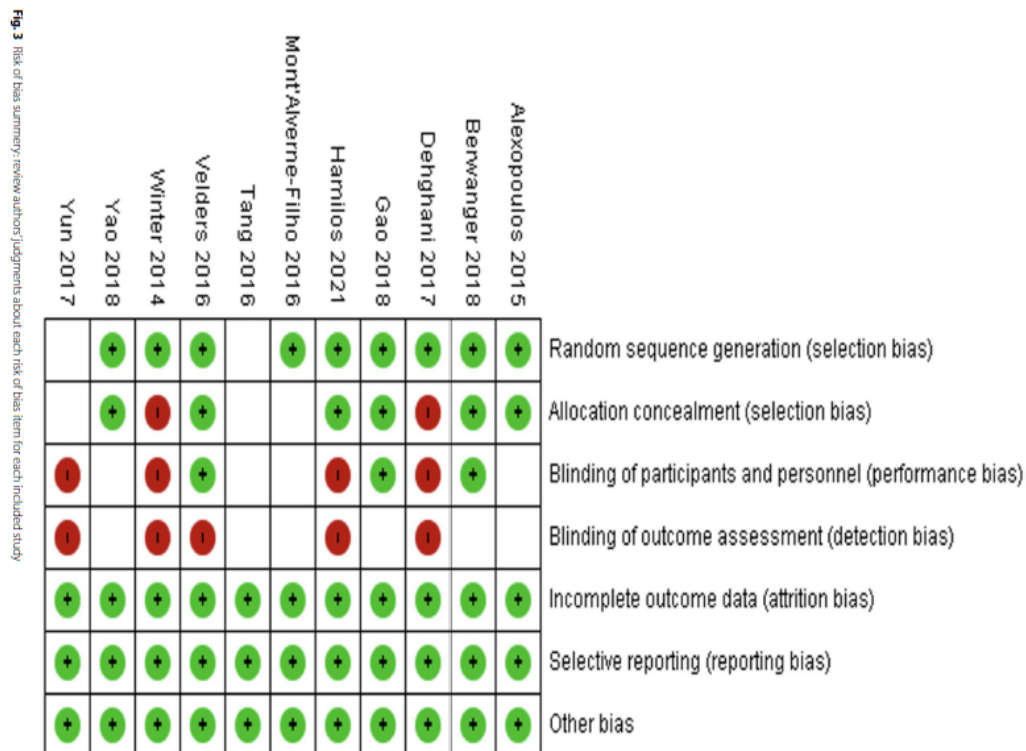


Fig. 2 Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse:

- The number of patients in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 2,480 and 2,443, respectively. Also, the number of deaths observed in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 78 and 91, respectively. Based on the meta-analysis results, the risk ratio of death in the ticagrelor group was 0.86 more than that of the clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 0.857, 95% CI = (0.637–1.153), z-value=-1.02, p-value = 0.31). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 4.

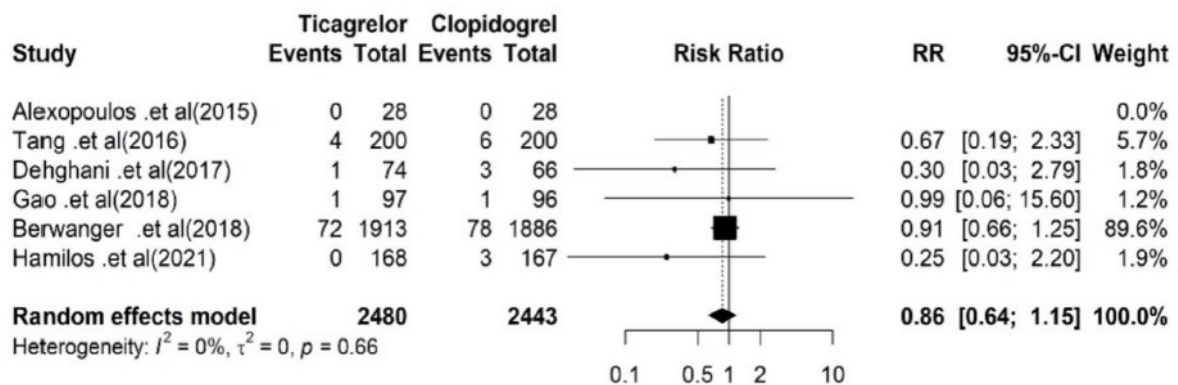


Fig. 4 The mortality rate in Ticagrelor and Clopidogrel groups

Ischemic stroke

- In 5 studies, stroke rates were reported in two patient groups. The number of patients in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 2,312 and 2,276, respectively. Also, the prevalence of stroke amongst the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 29 and 36, respectively. Based on the meta-analysis results, the Risk Ratio for Stroke in the ticagrelor group was 0.83 more than that of the clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 0.83, 95% CI = (0.508–1.348), z-value=-0.76, p-value = 0.45). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 5 [27].

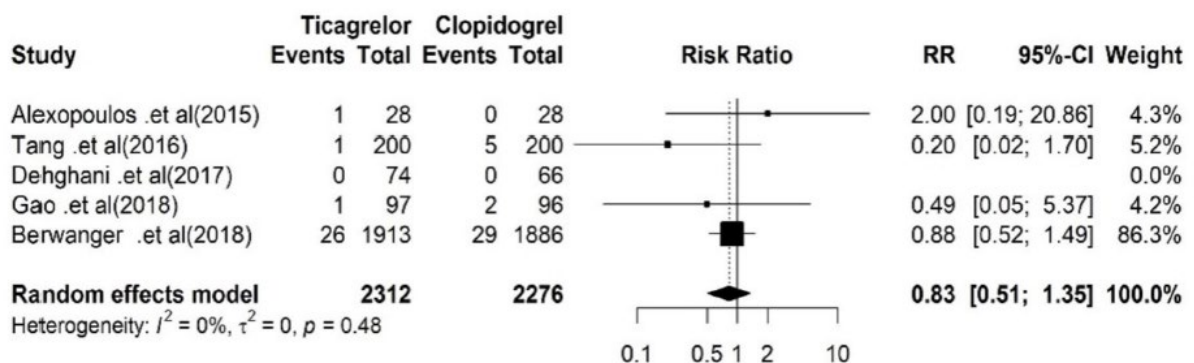


Fig. 5 Stroke rate in Ticagrelor and Clopidogrel groups

Recurrent myocardial infarction (re-MI)

- In 6 studies, Recurrent MI was reported in two groups of patients. The number of patients in the Ticagrelor and clopidogrel groups was 2467 and 2470. The number of recurrent MI observed in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 49 and 58. Based on the meta-analysis results, the Risk Ratio for MI in the Ticagrelor group was 0.68 more than that of the Clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 0.68, 95% CI = (0.333–1.382), z-value=-1.07, p-value = 0.28). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 6.

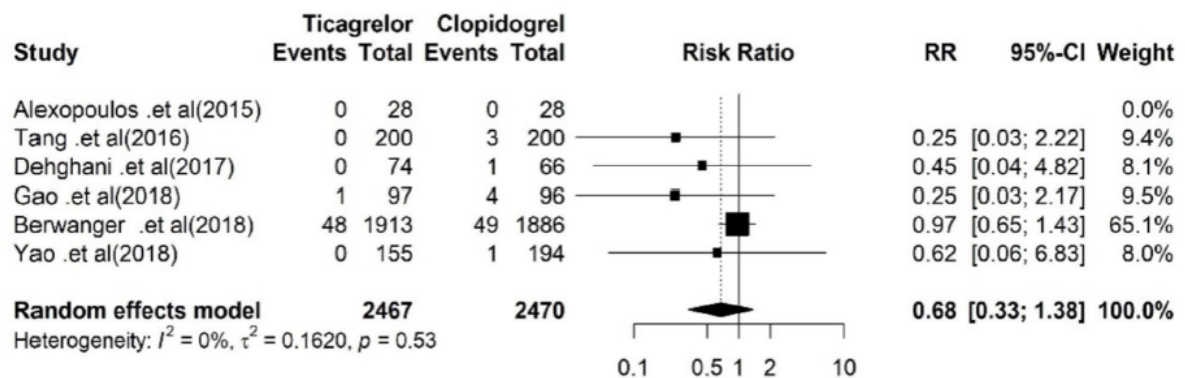


Fig. 6 Recurrent myocardial infarction in Ticagrelor and Clopidogrel groups

MACE: major adverse cardiovascular events

- In 4 studies, MACE was reported in two groups of patients. The number of patients in the ticagrelor and clopidogrel groups was 457 and 488, respectively. Also, the incidence of MACE observed in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 10 and 20. Based on the meta-analysis results, the Risk Ratio for MACE in the ticagrelor group was 0.63 more than that of the clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 0.63, 95% CI = (0.226–1.75), z-value=-0.89, p-value = 0.37). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 7.

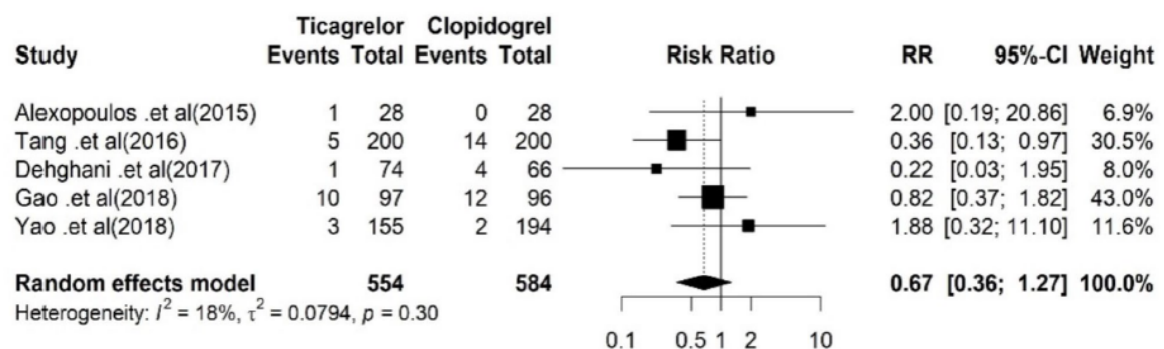


Fig. 7 Major Adverse Cardiovascular Events in Ticagrelor and Clopidogrel groups

Bleeding academic research consortium (BARC) criteria

- In 7 studies, BARC scores were reported in two groups of patients. The number of patients in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 2,635 and 2,637. The number of BARC scores equal and more than 3 (BARC ≥ 3), defined by overt bleeding causing hemoglobin drop or intracranial hemorrhage, observed in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 48 and 48, respectively. Based on the results of the meta-analysis, the Risk Ratio for BARC ≥ 3 in the Ticagrelor group was 1.02 times more than that of the Clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 1.02, 95% CI = (0.651–1.595), z-value = 0.08, p-value = 0.93). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 8.

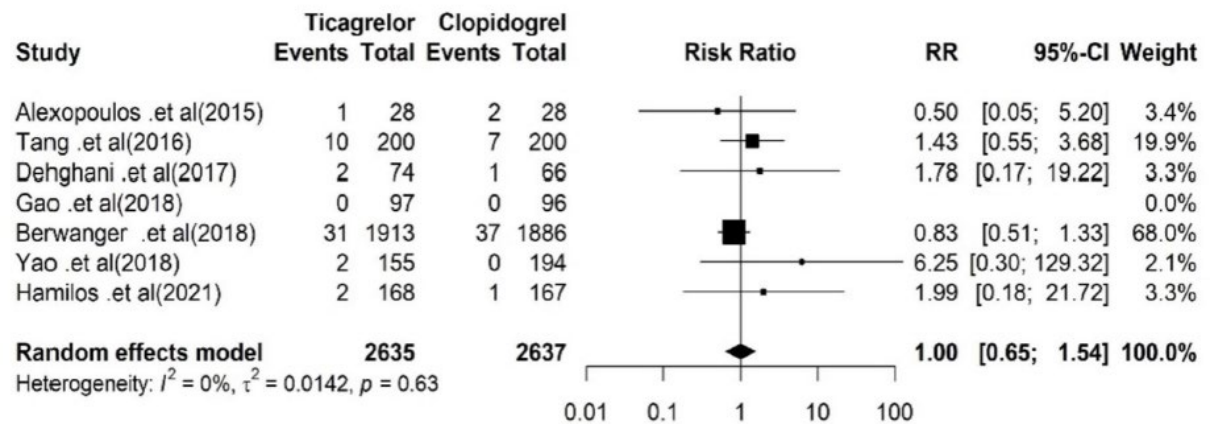


Fig. 8 Overt bleeding in Ticagrelor and Clopidogrel groups

Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade

In 5 studies, TIMI Flow Grade was reported according to angiographic findings in two groups of patients. The number of patients in the Ticagrelor and Clopidogrel groups was 2,067 and 2,032, respectively. An increase in TIMI Flow Grade was reported in the 135 and 130 participants of the Ticagrelor and Clopidogrel groups. Based on the results of the meta-analysis, the Risk Ratio for an increase in the TIMI Flow Grade amongst the ticagrelor group was 1.02 more than that of the clopidogrel group, which was not statistically significant (RR = 1.02, 95% CI = (0.86–1.201), z-value = 0.19, p-value = 0.85). The forest plot related to the combination of results is shown in Fig. 9

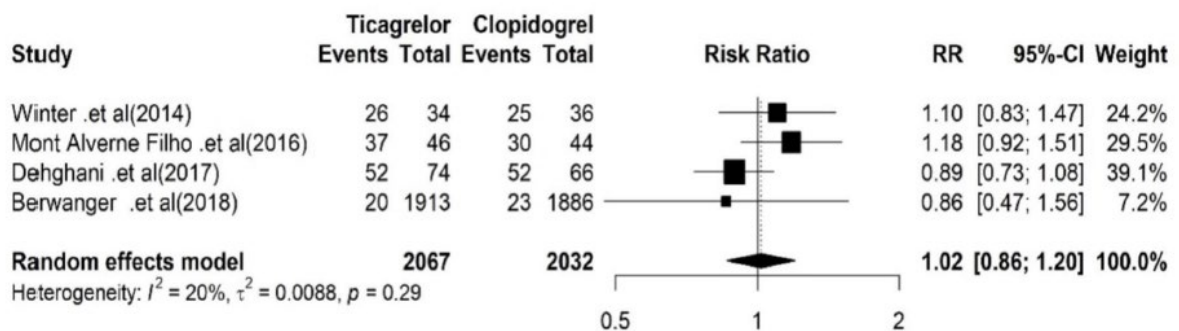


Fig. 9 TIMI flow grade after Ticagrelor and Clopidogrel therapy

Table 2 Grade results

Outcomes	Certainty assessment							N° of patients		Effect	Certainty
	N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ticagrelor	Clopidogrel	Relative (95% CI)	
Mortality	6	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	78/2480 (3.1%)	91/2443 (3.7%)	RR 0.857 (0.637 to 1.153)	⊕⊕⊕⊕ High
MI	6	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Publication bias is strongly suspected	49/2467 (2.0%)	58/2470 (2.3%)	RR 0.680 (0.333 to 1.382)	⊕⊕⊕○ Moderate
Major Adverse Cardiovascular Events	4	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	10/457 (2.2%)	20/488 (4.1%)	RR 0.630 (0.226 to 1.750)	⊕⊕⊕⊕ High
BARC	7	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	48/2635 (1.8%)	48/2637 (1.8%)	RR 1.020 (0.651 to 1.595)	⊕⊕⊕⊕ High
TIMI Flow Grade Major	5	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	135/2067 (6.5%)	130/2032 (6.4%)	RR 1.020 (0.860 to 1.201)	⊕⊕⊕⊕ High
Stroke	5	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	none	29/2312 (1.3%)	36/2276 (1.6%)	RR 0.830 (0.508–1.348)	⊕⊕⊕⊕ High

Anmerkung/Fazit der Autoren

According to the present study, the use of Ticagrelor in post-STEMI patients compared to Clopidogrel in combination with aspirin has shown a reduction in mortality, re-infarction, MACE, and ischemic stroke; however, these reductions were not statistically significant. In comparing the chance of major bleeding, there was no significant difference in the incidence of BARC score ≥ 3 in using Ticagrelor compared to Clopidogrel has advantages such as higher TIMI flow grade and also showed no significant differences in the two groups. In line with the previous studies and meta-analysis, still, more studies are needed to be able to confirm the superiority of Ticagrelor over Clopidogrel in post-STEMI patients. which was consistent with the findings of the previous studies.

Hasan SU et al., 2024 [13].

Safety outcomes of anti-platelet therapy post coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and network meta-analysis of randomized control trials

Fragestellung

Hence, we aimed to quantitatively compare the DAPT group with the antiplatelet monotherapy group and individual classes of aspirin monotherapy; ticagrelor monotherapy, aspirin plus clopidogrel DAPT (A + C), and aspirin plus ticagrelor DAPT (A + T) to determine their safety outcomes in terms of major bleeding risk post-CABG primarily. We also aimed to compare the treatment regimens to ascertain their postoperative minor bleeding risk, all-cause mortality (ACM), MI, and stroke risk.

Methodik

Population:

- CABG patients

Intervention/Komparator:

- intervention group being prescribed aspirin, ticagrelor, A + T or A + C equated with a control group

Endpunkte:

- The primary outcome for our study was the number of patients who suffered major bleed (defined as per the definition provided by the original article).
- The secondary outcomes included minor bleed (defined as the definition provided by the original article), postoperative ACM (up to one year), postoperative MI (up to one year) and postoperative stroke (up to one year).

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases used were Medline, Scopus, and Cochrane library from inception to 10 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCTs for systematic review of which 10 were selected for a quantitative analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Demographics.

Autor year	Treatments	Find daily dose (mg)	Patients (n)	M/F	Age (years)	BMI (kg/m ²)	DM	DYS	HTN	Reason for exclusion from analysis
Willemsen 2020	A + T	80–100 + 180	249	220/29	68.1	27.7	60	248	152	Included
Saw 2016	Aspirin	80–100	247	215/35	67.7	28	68	244	256	Included
	A + T	81 + 180	35	30/5	61.7	28.4	11	31	26	
Sun 2010	Aspirin	81	35	31/4	62.5	28.8	10	28	28	Included
	A + C	81 + 75	49	46/3	66	28.6	18	33	34	
Mujanovic 2009	Aspirin	100	10	NA	59.9	NA	NA	NA	NA	Included
	A + C	100 + 75	10	NA	58.2	NA	NA	NA	NA	
Zhao 2018	A + T	100 + 180	168	134/34	63.5	NA	75	121	127	Included
	Ticagrelor	180	166	134/32	63.3	NA	75	124	122	
	Aspirin	100	166	141/25	64	NA	67	119	120	
Mannacio 2012	Aspirin	100	150	113/37	58.9	26.4	NA	86	68	Included
	A + C	100 + 75	150	110/40	59.4	25.8	NA	82	71	
Schunkert 2019	Ticagrelor	180	931	794/137	66.4	28.8	338	NA	836	Included
	Aspirin	100	928	785/143	67	28.4	330	NA	836	
Gasparovic 2014	Aspirin	100	107	82/25	65	30	41	103	103	Included
	A + C	100 + 75	112	83/29	65	29	43	108	108	
Kulik 2010	A + C	162 + 75	56	51/5	64.9	28.4	14	49	27	Included
	Aspirin	162	57	50/7	68.1	28.4	19	50	30	
Kulik 2021	Aspirin	162	123	107/16	68	29.5	54	110	98	Included
	Ticagrelor	180	127	104/23	67.5	29.9	53	116	102	
Rajah 1994	Indobufen	400	404	349/52	54.4	NA	18	NA	NA	Obsolete medicine/dosage
	A + D	900 + 225	399	335/63	54.9	NA	19	NA	NA	
Chesebro 1990	A + D	975 + 255	123	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Obsolete medicine/dosage
	Placebo	NA	120	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Van der Meer 1994	Aspirin	50	173	156/16	58	NA	17	71	55	Obsolete medicine/dosage
	A + D	50 + 400	163	140/23	58	NA	16	57	55	
Gavaghan 1991	Placebo	NA	110	92/18	56	NA	NA	NA	39	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	Aspirin	324	127	110/17	56	NA	NA	NA	45	
Gao 2009	Clopidogrel	75	102	85/17	62.4	NA	51	20	66	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	A + C	100 + 75	95	78/17	60.5	NA	57	21	59	
Rafiq 2017	Aspirin	75	81	56/25	66.6	26.6	26	77	66	Included patients with hypercoagulable state only
	A + C	75 + 75	79	53/26	65.2	27.7	25	77	61	
Goldman 1989	Placebo	NA	107	NA	58	NA	NA	NA	53	Obsolete medicine/dosage
	Aspirin	325	104	NA	59	NA	NA	NA	47	
	Aspirin	975	96	NA	59	NA	NA	NA	36	
	A + D	975 + 255	99	NA	57	NA	NA	NA	48	
Brown 1985	A + D	975 + 255	49	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	Aspirin	975	47	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Placebo	NA	51	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

(continued)

Table 1. (continued)

Author year	Treatments	Find daily dose (mg)	Patients (n)	M/F	Age (years)	BMI (kg/m ²)	DM	DYS	HTN	Reason for exclusion from analysis
Guiteras 1989	Placebo	NA	51	47/4	56	NA	14	NA	24	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	A + D	150 + 225	57	55/2	55	NA	19	NA	20	
	T + D	900 + 225	53	52/1	54	NA	13	NA	23	
Meister 1984	Placebo	NA	31	28/3	55	NA	NA	19	6	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	Aspirin	100	29	24/5	55	NA	NA	12	6	
Tetik 2010	Aspirin + Atorvastatin	300 + 10	25	20/5	59.3	NA	7	NA	12	Quantitative bleeding NA, major bleed and minor bleed not differentiated
	Clopidogrel + Atorvastatin	75 + 10	25	21/5	54.9	NA	5	NA	7	

M/F: Male/female; BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; DYS: dyslipidemia; HTN: hypertension; A + T: dual antiplatelet therapy of aspirin with ticagrelor; A + C: dual antiplatelet therapy of aspirin with clopidogrel; A + D: Dual antiplatelet therapy of aspirin with dipyridamole; T + D: Dual antiplatelet therapy of Triflusal with Dipyridamole; **NA**: Not available.

Qualität der Studien:

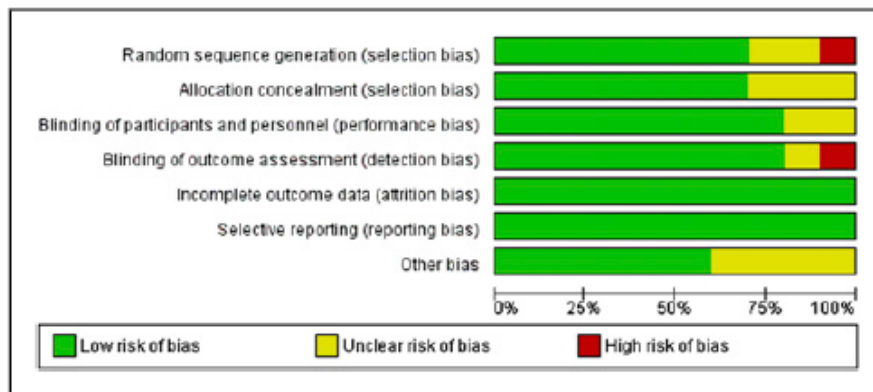


Figure 15. Summary of review authors' risk of bias judgement for each domain across all included studies using the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.

Figure 16. Risk-of-bias assessment of the included randomized controlled trials, according to RoB 2 (revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials). Plus-sign (+) indicates low-risk of bias; minus-sign (-) indicates high-risk of bias; question mark (?) indicates unclear-risk of bias.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gasparovic 2014	?	?	+	+	+	+	?
Kulik 2010	+	+	+	+	+	+	+
Kulik 2021	+	+	+	+	+	+	?
Mannacio 2012	+	+	+	+	+	+	?
Mujanovic 2009	?	?	+	+	+	+	+
Saw 2016	+	+	+	+	+	+	+
Schunkert 2019	+	?	+	+	+	+	+
Sun 2010	+	+	+	+	+	+	+
Willemsen 2020	+	+	+	+	+	+	+
Zhao 2018	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

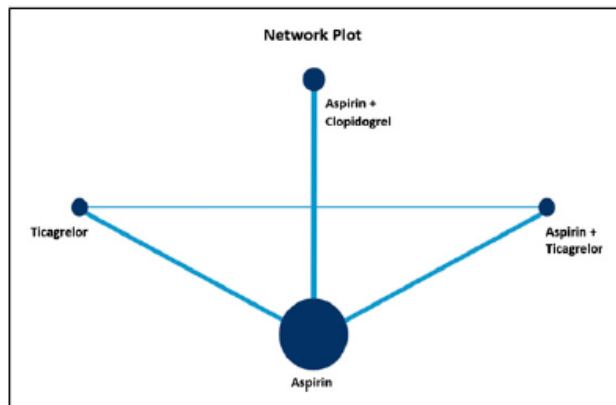


Figure 2. Network plot: Diameter of circle represents number of studies while thickness of the line between two circles represents number of studies comparing the two groups.

Efficacy outcomes

Major bleeding.

- Ten studies^{23–32} consisting of 21 arms, involving four interventions reported this outcome. AR was used to construct a density plot with A + T showing the earliest peak (Figure 3(a)). AR was also used to calculate mean and construct an absolute plot with A + T showing lowest mean value of 0.040 (0.043) (Figure 3(b)). OR was used to construct a contrast plot comparing all treatments with A + T but it did not show any significant difference between treatments (Figure 3(c)). RD was used to calculate RP for all treatments, with A + T showing the highest probability of 34.9% followed by aspirin with a RP of 30.7% (Figure 4). No heterogeneity was observed [$I^2 = 0\%$, $p = .85$].

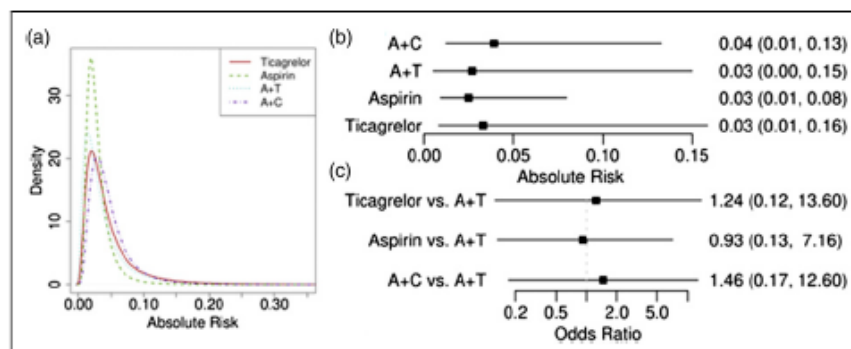


Figure 3. (a) Density plot of four treatment groups for risk of major bleeding. (b) Absolute risk absolute plot comparing all treatments for risk of major bleed. (c) Contrast plot comparing all groups with Aspirin + Ticagrelor (A + T) for risk of major bleed. A + C = Aspirin + Clopidogrel.

- A direct comparison was also performed between antiplatelet monotherapy and antiplatelet dual therapy, seven studies^{26–32} reported this outcome. The OR being 0.83 [0.42, 1.65] with 95% CI, the z-score for the overall effect was 0.52 ($p = 0.60$) with insignificant heterogeneity ($p = 0.74$, $I^2 = 0\%$) (Figure 5). There was no significant difference between the two treatments.

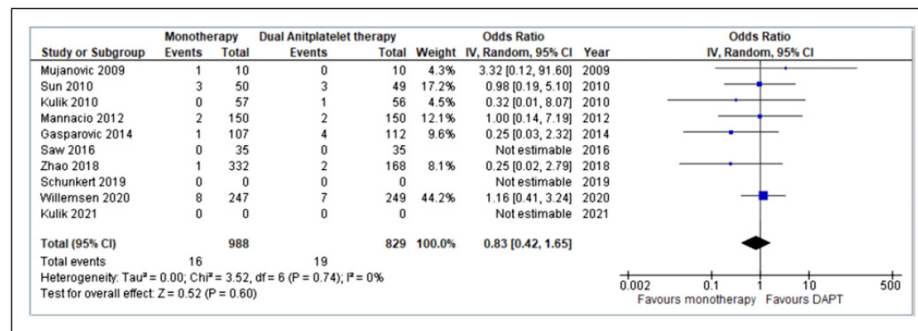


Figure 5. A forest plot comparing monotherapy with antiplatelet and dual anti-platelet therapy (DAPT) groups for risk of major bleed.

Minor bleeding.

- Ten studies^{23–32} consisting of 21 arms, involving four interventions reported this outcome. AR was used to construct a density plot with ticagrelor showing the earliest peak (Figure 6(a)). AR was also used to calculate mean and construct an absolute plot with monotherapy using ticagrelor showing lowest mean value of 0.067 (0.073) (Figure 6(b)). OR was used to construct a contrast plot comparing all treatments with ticagrelor but it did not show any significant difference between the treatments (Figure 6(c)). RD was used to calculate the RP for all treatments, with ticagrelor showing the highest probability of 68.7% followed by aspirin with a RP of 22.2% (Figure 7). No heterogeneity was observed [$I^2 = 0\%$, $p = 0.89$].
- A direct comparison was also performed between antiplatelet monotherapy and DAPT, eight studies^{24,26–32} reported this outcome. The OR being 0.57 [0.34, 0.95] with 95% CI, the z-score for the overall effect was 2.16 ($p = 0.03$) with insignificant heterogeneity ($p = 0.22$, $I^2 = 26\%$) (Figure 8). In direct comparison monotherapy was significantly better than dual therapy.

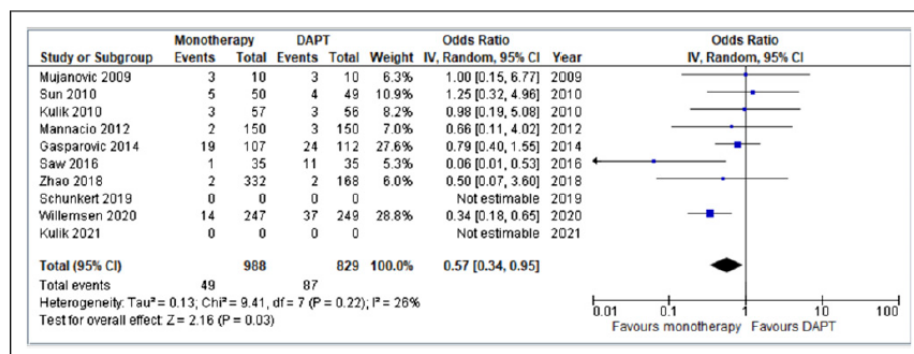


Figure 8. A forest plot comparing monotherapy with anti-platelets to dual anti-platelet therapy (DAPT) groups for risk of minor bleed.

All-cause mortality.

- Ten studies^{23–32} consisting of 21 arms, involving four interventions reported this outcome. AR was used to construct a density plot with A + T showing the earliest peak (Figure 9(a)). AR was also used to calculate the mean and construct an absolute plot with A + T showing the lowest mean value of 0.035 (0.035) (Figure 9(b)). OR was used to construct a contrast plot comparing all treatments with A + T but it did not show any significant difference between the treatments (Figure 9(c)). RD was used to calculate RP for all treatments, with A + T showing the highest probability of 62.9% followed by ticagrelor with a RP of 15.9% (Figure 10). No heterogeneity was observed [$I^2 = 0\%$, $p = 0.89$].

Myocardial infarction.

- Ten studies^{23–32} consisting of 21 arms, involving four interventions reported this outcome. AR was used to construct a density plot with A + T showing earliest peak (Figure 11(a)). AR was also used to calculate mean and construct an absolute plot with A + T showing the lowest mean value of 0.035 (0.052) (Figure 11(b)). OR was used to construct a contrast plot comparing all treatments with ticagrelor but it did not show any significant difference between the treatments (Figure 11(c)). RD was used to calculate RP for all treatments, with A + T showing the highest probability of 49.8% followed by ticagrelor with a RP of 29.3% (Figure 12). No heterogeneity was observed [$I^2 = 19\%$, $p = .47$].

Stroke.

- Six studies^{23–26,28,30} consisting of 12 arms, involving four interventions reported this outcome. AR was used to construct a density plot with A + T showing earliest peak (Figure 13(a)). AR was also used to calculate mean and construct an absolute plot with DAPT using A + T showing the lowest mean value of 0.002 (0.020) (Figure 13(b)). OR was used to construct a contrast plot comparing all treatments with A + T and it shows significant difference between the treatments favoring A + T (Figure 13(c)). RD was used to calculate RP for all treatments, with A + T showing the highest probability of 97.3% (Figure 14). No heterogeneity was observed [$I^2 = 24\%$, $p = .30$].

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found no significant difference between monotherapy or dual-antiplatelet therapy for the major bleeding risk safety outcome, however DAPT was found to have significantly higher rate of minor bleeding complications post-CABG. Although not significantly different, A + T was found to have the lowest ACM, MI, and stroke risk postoperatively. As DAPT has been shown to significantly decrease the risk of graft occlusion post-CABG, despite the higher minor bleeding risk, it should be considered as the antiplatelet treatment of choice post-CABG, while cautiously balancing the safety profile of the drug and desired clinical outcomes. For future studies a strict guideline should be employed to identify major and minor bleeding so that these outcomes can be compared more efficiently.

Kuno T et al., 2023 [16].

Short-Term DAPT and DAPT De-Escalation Strategies for Patients With Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

Therefore, we performed a systematic review and network meta-analysis to investigate the efficacy and safety of DAPT strategies, including the unguided de-escalation strategy, guided DAPT selection strategy, and short-term DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy in patients with ACS.

Methodik

Population:

- ACS

Intervention/Komparator:

- at least 2 different DAPT regimens for ACS.
- included regimens were standard DAPT (12 to <18 months) with aspirin and either clopidogrel, ticagrelor, or standard-dose or low-dose prasugrel; extended DAPT for ≥ 18

months; 12-month DAPT including unguided deescalation from potent P2Y12 inhibitors to a low-dose potent P2Y12 inhibitor or clopidogrel at 1 month (with continuation of aspirin throughout the 12-month DAPT course); short-term DAPT (≤ 6 months) followed by aspirin or P2Y12 inhibitor monotherapy; guided DAPT selection (aspirin and any P2Y12 inhibitor selected based on genotype or platelet function testing). Included studies investigated the outcomes of interest listed below.

Endpunkte:

- The primary efficacy end point was major adverse cardiovascular events (MACE): a composite of cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or stroke. Alternatively, composites of all-cause death/MI/stroke, all-cause death/MI, all-cause death/MI/stent thrombosis (ST), cardiovascular death/MI, all-cause death/MI/stroke/ST, and cardiovascular death/MI/ST/ stroke were used if a composite of cardiovascular death, MI, or stroke was not available.
- The secondary efficacy end points were all-cause death, cardiovascular death, MI, stroke, and ST. The primary safety end point was major or minor bleeding, defined as Bleeding Academic Research Consortium (BARC) types 2, 3, or 5 bleeding. Alternatively, BARC types 2, 3, 4, or 5 bleeding or Thrombolysis in MI major or minor bleeding were used if that information was not available.
- The secondary safety end point was major bleeding, which was defined as BARC type 3 or 5 bleeding.

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, EMBASE, and Cochrane CENTRAL databases were searched on May 12, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk-of-bias 2.0 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 RCTs with 103 497 patients
- A network of 9 various DAPT strategies was constructed for our meta-analysis

Charakteristika der Population:

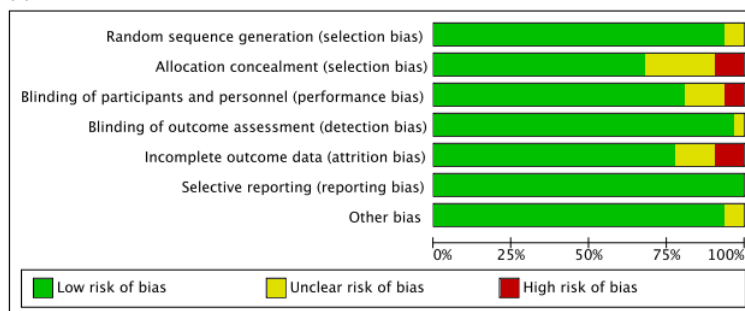
- The mean patient age range in the included trials was 58 to 81 years, and the range of the proportions of male patients was 22% to 90%. Patients treated with standard DAPT including low-dose prasugrel were relatively older compared with those in other treatment groups.

siehe Anhang für eine detaillierte Übersicht der Behandlungsschemata und demografische Daten der Patientinnen und Patienten

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANTARCTIC	●	●	●	●	●	●	●
DAPI	●	●	●	●	●	●	●
DES LATE	●	●	●	●	●	●	●
Elderly-ACS II	●	●	●	●	●	●	●
EXCELLENT	●	●	●	●	●	●	●
GLOBAL LEADERS	●	●	●	●	●	●	●
HOT-REDUCE	●	●	●	●	●	●	●
I-LOVE-T-2	●	●	●	●	●	●	●
ISAR-REACT 5	●	●	●	●	●	●	●
ISAR-SAFE	●	●	●	●	●	●	●
ITALIC	●	●	●	●	●	●	●
IWS-XPL	●	●	●	●	●	●	●
PHILO	●	●	●	●	●	●	●
PLATO	●	●	●	●	●	●	●
POPULAR-ACS	●	●	●	●	●	●	●
POPULAR Genetics	●	●	●	●	●	●	●
PRAGUE-18	●	●	●	●	●	●	●
PRASFT ACS	●	●	●	●	●	●	●
PRODIGY	●	●	●	●	●	●	●
RESET	●	●	●	●	●	●	●
SMART CHOICE	●	●	●	●	●	●	●
SMART DATE	●	●	●	●	●	●	●
TALOS-PCI	●	●	●	●	●	●	●
TALOS-AMI	●	●	●	●	●	●	●
TICAKOREA	●	●	●	●	●	●	●
TICO	●	●	●	●	●	●	●
TOPIC	●	●	●	●	●	●	●
TRITON-ACS	●	●	●	●	●	●	●
TRITON-TIMI	●	●	●	●	●	●	●
TROPICAL-ACS	●	●	●	●	●	●	●
TWILIGHT	●	●	●	●	●	●	●

(B)



○

Studienergebnisse:

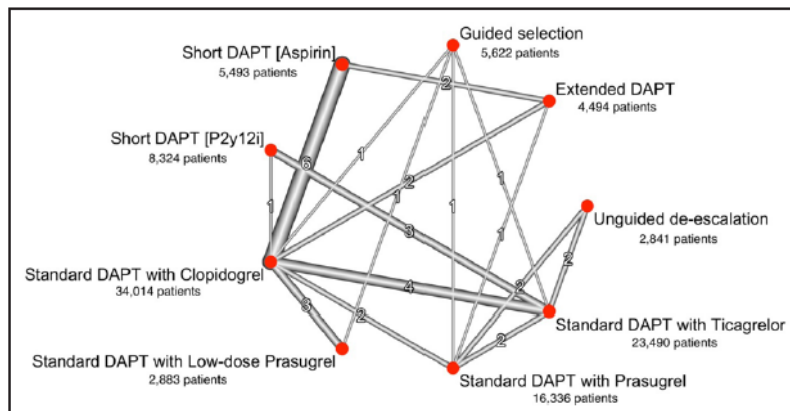


Figure 1. Network diagram of studies evaluating dual antiplatelet therapy (DAPT) strategies for acute coronary syndrome.

Line widths are proportional to the number of trials comparing the corresponding pair of treatments. P2Y12i indicates P2Y₁₂ inhibitors.

Primary Efficacy End Point (MACE)

- No significant differences were observed among treatments with short DAPT ≤ 3 months followed by P2Y12 inhibitor monotherapy, the unguided DAPT de-escalation strategy, and the guided DAPT selection strategies. The unguided DAPT de-escalation strategy during a 12-month course of DAPT was associated with lower rates of the primary efficacy end point compared with standard DAPT using clopidogrel and ticagrelor and short DAPT for ≤ 6 months followed by aspirin monotherapy. The guided DAPT selection strategy and short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy strategies were not associated with lower rates of primary efficacy end point compared with other DAPT strategies (Figure 2). No significant heterogeneity ($I^2=21.7\%$; $P=0.10$) or inconsistency ($P=0.68$) was observed. Direct and indirect comparisons for MACE were consistent (Figure S4A).

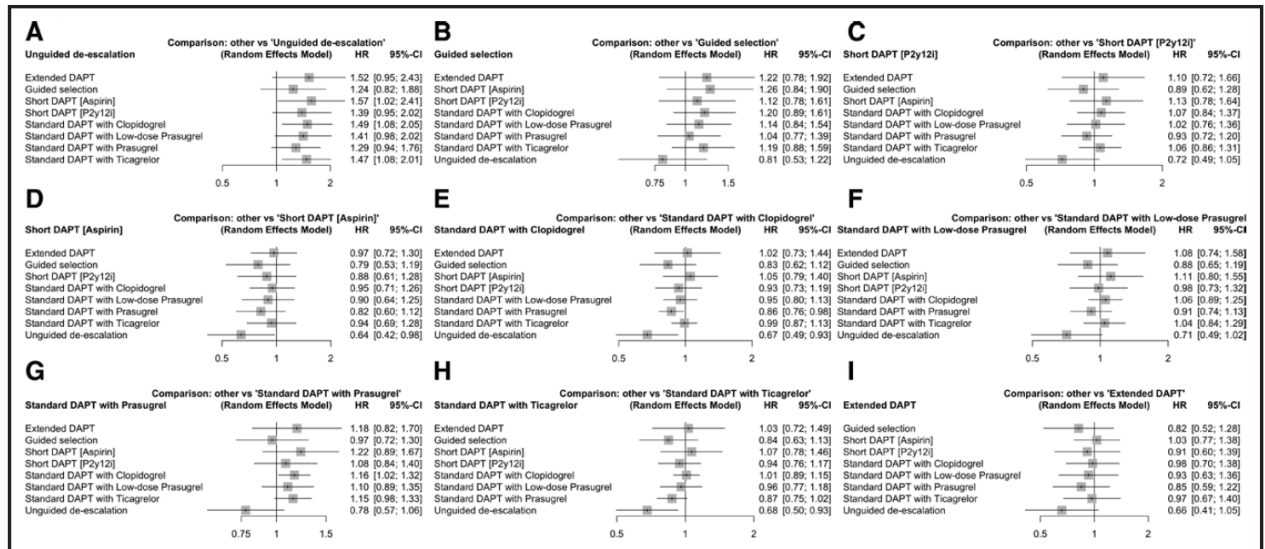


Figure 2. Network meta-analysis outcomes for the primary efficacy end point.

A, vs unguided de-escalation; **B**) vs guided selection; **C**) vs short DAPT followed by P2Y12i monotherapy; **D**) vs short DAPT followed by aspirin monotherapy; **E**) vs standard DAPT with clopidogrel; **F**) vs standard DAPT with low-dose prasugrel; **G**) vs standard DAPT with prasugrel; **H**) vs standard DAPT with ticagrelor; **I**) vs standard DAPT with extended DAPT. DAPT indicates dual antiplatelet therapy; HR, hazard ratio; and P2Y12i, P2Y₁₂ inhibitors.

All-Cause and Cardiovascular Death

- There were no significant differences among treatments with short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy, the unguided DAPT de-escalation strategy during a 12-month course of DAPT, and the guided DAPT selection strategies for all-cause and cardiovascular death. Short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy was associated with reduced risk of all-cause death compared with short DAPT followed by aspirin, standard DAPT, and extended DAPT (Figures S5 and S6). There was no significant heterogeneity ($I^2=0\%$, $P=0.66$; $I^2=0\%$, $P=0.70$) or inconsistency ($P=0.63$ and $P=0.87$) for all-cause death and cardiovascular death. Direct and indirect comparisons for each end point are shown in Figure S4B and S4C.

MI, Stroke, and ST

- There were no significant differences among treatments with short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy, the unguided DAPT de-escalation strategy during a 12-month course of DAPT, and the guided DAPT selection strategies for MI, stroke, or ST (Figures S7 through S9). Extended DAPT was associated with decreased risk of MI compared with short DAPT followed by aspirin monotherapy and standard DAPT with clopidogrel and ticagrelor. There was moderate heterogeneity ($I^2=47.4\%$; $P=0.050$) and significant inconsistency ($P=0.02$) for the MI outcome. No significant differences between any DAPT strategies were observed for stroke, and there was no significant heterogeneity ($I^2=0.0\%$; $P=0.53$) or inconsistency ($P=0.77$) for stroke. Extended DAPT and standard DAPT with prasugrel were associated with decreased risk of ST compared with standard DAPT with clopidogrel and short DAPT followed by aspirin monotherapy. No significant heterogeneity ($I^2=4\%$; $P=0.66$) or inconsistency ($P=0.16$) was observed for ST. Direct and indirect comparisons for each end point are shown in Figure S4D through S4F.

Primary Safety End Point (Major or Minor Bleeding) and Major Bleeding

- The unguided DAPT de-escalation strategy during a 12-month course of DAPT and short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy were associated with decreased risk of the primary safety end point compared with all standard DAPT strategies and guided DAPT selection (Figure 3). There was moderate heterogeneity ($I^2=48.8\%$; $P=0.002$) but no significant inconsistency ($P=0.55$) for major or minor bleeding. Short DAPT followed

by P2Y12 inhibitor monotherapy was associated with decreased rates of major bleeding compared with standard DAPT with clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor, extended DAPT, and guided DAPT selection (Figure S10). There was moderate heterogeneity ($I^2=31.5\%$; $P=0.026$) but no significant inconsistency ($P=0.69$) for major bleeding.

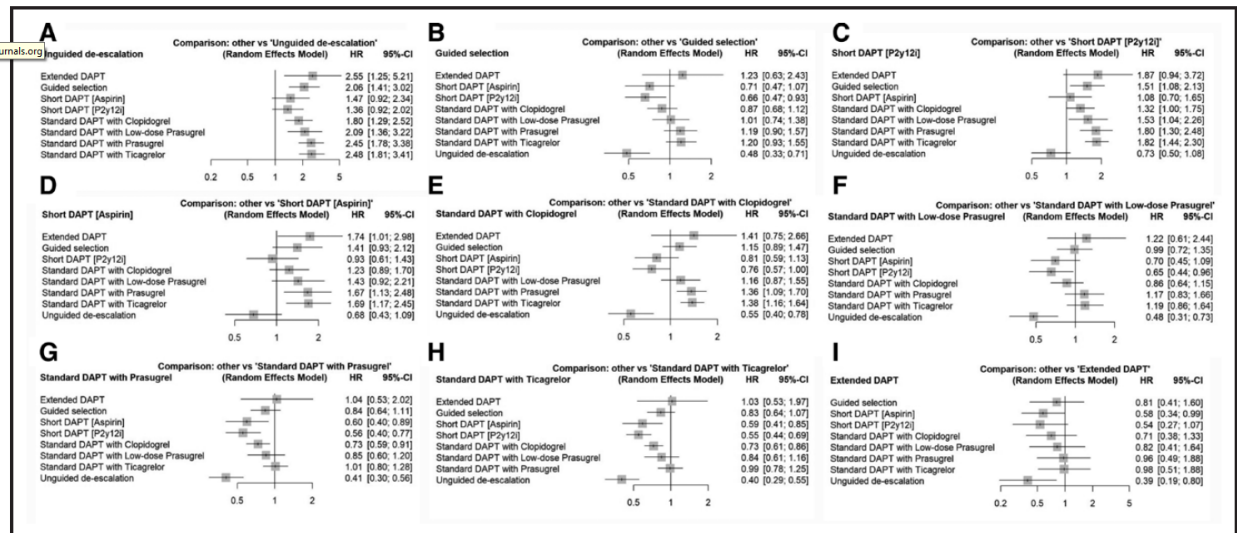


Figure 3. Network meta-analysis outcomes for the primary safety end point.

A, vs unguided de-escalation; **B**) vs guided selection; **C**) vs short DAPT followed by P2Y12i monotherapy; **D**) vs short DAPT followed by aspirin monotherapy; **E**) vs standard DAPT with clopidogrel; **F**) vs standard DAPT with low-dose prasugrel; **G**) vs standard DAPT with prasugrel; **H**) vs standard DAPT with ticagrelor; **I**) vs standard DAPT with extended DAPT. DAPT indicates dual antiplatelet therapy; HR, hazard ratio; and P2Y12i, P2Y₁₂ inhibitors.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the present comprehensive systematic meta-analysis of varying DAPT strategies in patients with ACS, there were no significant differences between short DAPT for ≤ 3 months followed by P2Y12 inhibitor monotherapy and routine P2Y12 inhibitor de-escalation at 1 month during a 12-month DAPT course with continuation of aspirin for MACE, major or minor bleeding, and major bleeding. By rankogram analysis, the unguided de-escalation strategy during a 12-month DAPT course was associated with the highest likelihood of reducing both ischemic MACE and major or minor bleeding. Short DAPT followed by P2Y12 inhibitor monotherapy had the highest likelihood of reducing both major bleeding and all-cause death. These data suggest that in selected patients with ACS, the unguided P2Y12 inhibitor de-escalation at 1 month during a 12-month DAPT course that includes aspirin may be recommended to optimize both ischemic and bleeding outcomes while short DAPT for ≤ 3 months followed by P2Y12 inhibitor monotherapy may be preferred in patients at particularly high bleeding risk or low ischemic risk.

3.3 Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),
2024 [4,5].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung, Version 7.0. 2024

Zielsetzung/Fragestellung

Konkret erhoffen sich die Autor*innen und Herausgebenden der NVL Chronische KHK dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- Förderung der Kommunikation zwischen den beteiligten Professionen und Sektoren zur Minimierung von Dis-crepanzen zwischen den Versorgungsebenen;
- Stärkung der patientenzentrierten Versorgung (verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, gemeinsame Vereinbarung von Therapiezielen, Förderung der Adhärenz einer an den individuellen Zielen ausgerichteten Therapie);
- Vermeidung sowohl von Unterdiagnostik als auch von Risiken diagnostischer Verfahren durch eine geeignete Abfolge nicht-invasiver und invasiver Diagnostik entsprechend der individuellen Vortestwahrscheinlichkeit;
- bessere Implementierung der konservativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie als Basis der Langzeitversorgung;
- Förderung der körperlichen Aktivität durch individualisiertes, an die Leistungsdiagnostik angepasstes Training.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft zu** (bis zum 14.08.2029 gültig)

Recherche/Suchzeitraum:

- NVL Chronische KHK – Version 7 erfolgte eine themenübergreifende Recherche nach HTA-Berichten oder systematischen Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden
- Cochrane Library (23.11.2022), NICE (03.11.2022), IQWiG (03.11.2022), AHRQ (03.11.2022)
- Zusätzliche themenspezifische systematische Recherchen erfolgten bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten, beispielsweise in den Datenbanken Medline (via pubmed), Cochrane Library und/oder Epistemonikos
- Zu folgenden Themen wurden ergänzende systematische Recherchen durchgeführt:

- Lipidsenker in der Sekundärprävention (drei Aktualisierungsrecherchen, SR, RCT, teilweise Kohortenstudien (basierend auf [14]):
 - Hochdosisstatintherapie vs. Therapie mit Statinen in moderater Dosierung, zielwertgesteuerte Statintherapie vs. Therapie mit Statinen in fester Dosis, Therapie mit Bempedoinsäure (bei maximal verträglicher Statintherapie)
- Thrombozytenaggregationshemmer (drei Aktualisierungsrecherchen, SR, RCT, tlw. Kohortenstudien (ergänzend zu Evidenzberichten aus [15]):
 - Stellenwert Clopidogrel in der Monotherapie, Therapiedauer einer dualen Therapie nach invasiven Verfahren, Dosierung und Therapiedauer einer Tripeltherapie
- Protonenpumpenhemmer (SR, basierend auf der NVL Nicht-spezifischer Kreuzschmerz).

LoE

- recherchierten Übersichtsarbeiten: AMSTAR-2-Tool
- randomisierten kontrollierten Studien: Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei die Domänen „Selection bias“, „Performance bias“, „Detection bias“, „Attrition bias“, „Reporting bias“ sowie „andere Bias-Ursachen“ jeweils mit „hoch“, „niedrig“ oder „unklar“ bewertet wurden
- nicht randomisierten Studien: entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [18]; diagnostische Studien wurden mit dem QUADAS-2-Tool bewertet [19].
- Beurteilung der Evidenzqualität pro Endpunkt: Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen. Wenn eine Bewertung nach GRADE nicht zur Verfügung stand oder Primärstudien aus systematisch durchgeführten Recherchen für die Formulierung von Empfehlungen herangezogen wurden [...] Bewertung der Evidenzqualität in Anlehnung an GRADE von hoch bis sehr niedrig bzw. sehr gering.

GoR

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen, modifiziert nach [4]

Symbol	Formulierung	Beschreibung	Empfehlungsgrad
↑↑	soll	Starke Positiv-Empfehlung	A
↑	sollte	Positiv-Empfehlung	B
↔	kann erwogen werden/kann verzichtet werden	Offene Empfehlung	O
↓	sollte nicht	Negativ-Empfehlung	B
↓↓	soll nicht	Starke Negativ-Empfehlung	A

Sonstige methodische Hinweise

- Die Version 7 der NVL Chronische KHK enthält Überarbeitungen in den Kapiteln: Definition; Epidemiologie; Diagnostik bei (Verdacht auf) KHK; Medikamentöse Therapie, insbesondere zur Thrombozytenaggregationshemmung und Lipidsenkung sowie Versorgungskoordination und Langzeitbetreuung.
- Alle weiteren Kapitel wurden durch die Leitliniengruppe hinsichtlich Aktualität und Gültigkeit bestätigt. Eine strukturelle Anpassung der Hintergrundtexte erfolgte in den nicht überarbeiteten Kapiteln nicht. Dies wurde für eine zukünftige Aktualisierung vorgesehen.
- Für die Erstellung aller weiteren veröffentlichten Kapitel gilt jeweils der Leitlinienreport zur Version 6 [1] bzw. zur 5. Auflage [2].

- Grundsätzlich ist bei der KHK zwischen der chronischen Form (Chronisches Koronarsyndrom, CCS) und dem akuten Ereignis (Akutes Koronarsyndrom, ACS) zu unterscheiden – wobei unterschiedlich lange, chronische Phasen mit akuten, instabilen Phasen wechseln können. Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) werden dabei die Episoden der KHK zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind; hierzu gehören die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Das „Akute Koronarsyndrom“ ist nicht Gegenstand der vorliegenden NVL Chronische KHK. Es wird auf die Leitlinien der DGK, ESC, SIGN, NICE, ACC/AHA verwiesen (vgl. auch weiterführende Information).

7 Medikamentöse Therapie

7.1 Hinweis zum Off-Label-Use

Die in der NVL empfohlenen Therapieoptionen sind nicht immer für alle adressierten Gruppen der Patient*innen, Indikationen oder Dosierungen zugelassen. Empfehlungen oder Angaben, die einen möglichen Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Für den jeweils aktuellen Zulassungsstatus verweist die Leitliniengruppe auf die Fachinformationen der Hersteller.

Unter „Off-Label-Use“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden.

Um die Wirkstoffe als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risikoprofil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

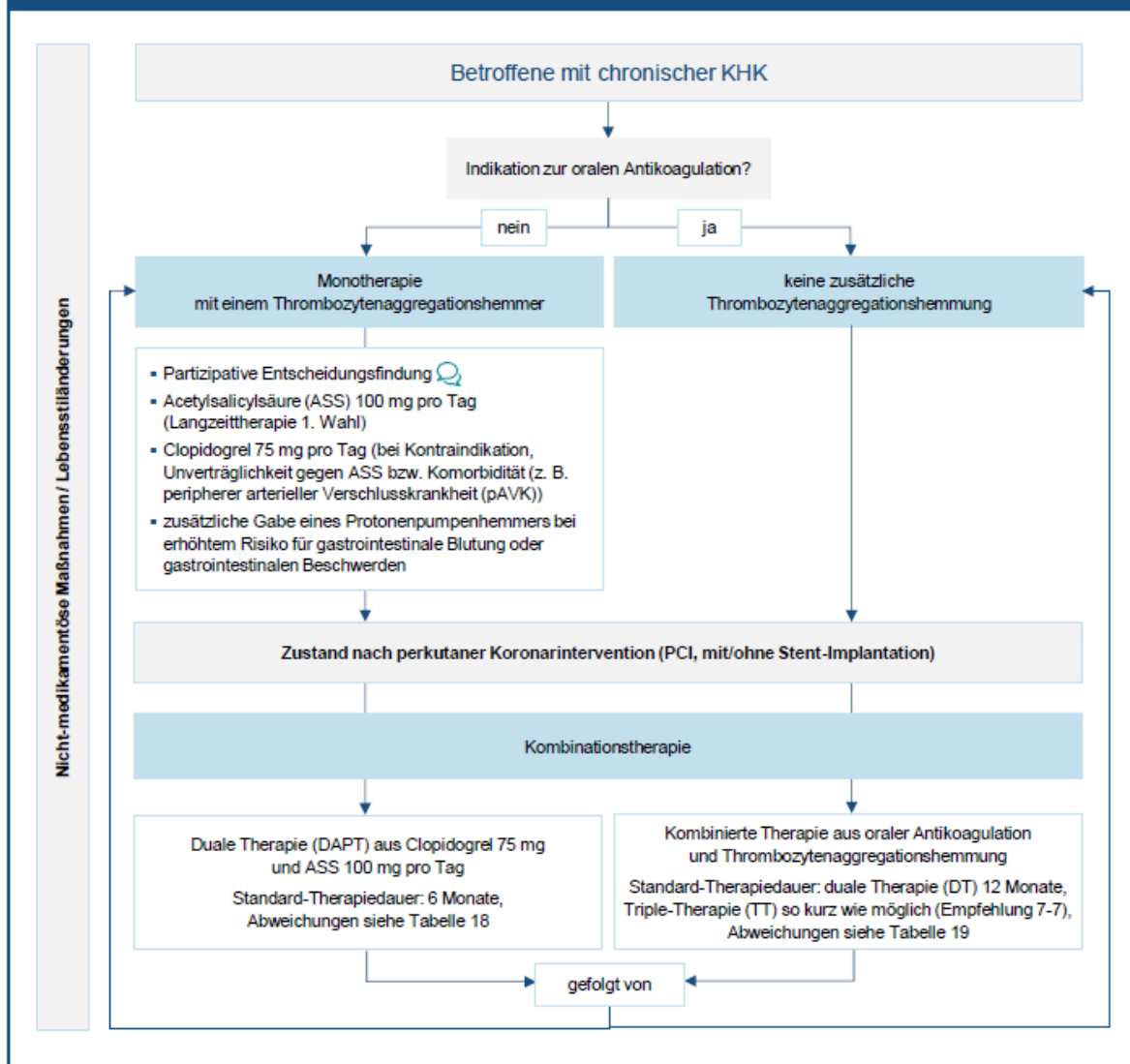
Weiterhin haben die Behandelnden eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (z. B. keine Herstellerhaftung) im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung.

Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt.

7.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Empfehlung	
7-1 e neu 2024 Die medikamentöse Therapie zur Thrombozytenaggregation bei Patient*innen mit chronischer KHK soll gemäß Abbildung 6 erfolgen.	

Abbildung 6: Therapie zur Thrombozytenaggregation bei chronischer KHK



Rationale

Der Algorithmus fasst auf Basis der systematisch recherchierten Evidenz das therapeutische Vorgehen zur Thrombozytenaggregationshemmung bei chronischer KHK zusammen. Leitend für alle Situationen ist dabei die Abwägung zwischen prognostischem Vorteil (Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse) und unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungsrisiko. Ausführliche Begründungen für die einzelnen Stufen des Algorithmus sowie die entsprechende Beschreibung der Evidenz finden sich unter den jeweiligen Empfehlungen.

7.2.1 Stabile KHK

Empfehlung

7-2 | e | modifiziert 2024

Allen Patient*innen mit stabiler KHK soll unter Beachtung der Kontraindikationen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag empfohlen werden, sofern nicht die Komorbidität (v. a. periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) für Clopidogrel 75 mg pro Tag spricht.



Rationale

Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert im Vergleich zu Placebo bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne akute Ereignisse in der klinischen Vorgeschichte klinisch relevant das Risiko von Herzinfarkten (hohe Aussagesicherheit) sowie bei Betroffenen mit manifester kardiovaskulärer Krankheit (bspw. Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Schlaganfall oder Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA)) die Gesamtsterblichkeit, die kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie wiederholte akute Ereignisse (moderate bis hohe Aussagesicherheit). Für Clopidogrel bzw. P2Y12- Hemmer im Vergleich zu ASS ergibt sich bei moderater Aussagesicherheit im kombinierten Endpunkt ein geringer Vorteil, der geleitet ist durch einen klinischen Vorteil in Bezug auf das Herzinfarktrisiko sowie teilweise das Schlaganfallrisiko (je nach Charakteristika der Betroffenen). Insbesondere bei komorbider, peripherer arterieller Ver-schlusskrankheit (pAVK) sieht die Leitliniengruppe gemäß der entsprechenden Leitlinie eine Indikation zu einer Monotherapie mit Clopidogrel. Der starke Empfehlungsgrad ist begründet durch die von der Leitliniengruppe als relevant eingeschätzten Effekte auf klinische Endpunkte. Die Bevorzugung von ASS bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne entsprechende Komorbidität begründet sich durch den als klinisch eher gering eingeschätzten Vorteil von P2Y12-Hemmern in dieser Gruppe der Patient*innen (geringer absoluter Effekt auf einen nachgeordneten Endpunkt) bei gleichzeitiger hoher Relevanz in Bezug auf die Ressourcenverteilung.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer themenübergreifenden Suche nach Übersichtsarbeiten einer Vorversion der NVL [188,189]. Zudem wurden zwei ergänzende Metaanalysen berichtet [190,191]. Bei den hier herangezogenen Übersichtsarbeiten erfolgte der Vergleich von ASS gegen Placebo. Ergänzt wird die grundlegende Evidenz [192] durch eine systematische Recherche im Jahr 2023 zum Stellenwert von Clopidogrel (bzw. P2Y12- Hemmern) in der Monotherapie [193–199] sowie durch Informationen zu weiteren Therapieoptionen [200]. Die Leit-liniengruppe verweist zudem auf Empfehlung 5-1.

Evidenzbeschreibung

Eine Metaanalyse (6 RCT, 10 859 Betroffene) fand bei Patient*innen mit Zustand nach Herzinfarkt einen statistisch signifikanten Effekt von ASS auf nicht-tödliche, wiederkehrende Herzinfarkte (Re-Infarkte) (2,2%/Jahr vs. 3,1%/Jahr; RR 0,71 (95% KI 0,60; 0,83); $p < 0,001$) und auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit (3,9%/Jahr vs. 4,5%/Jahr; RR 0,87 (95% KI 0,77; 0,99); $p = 0,03$), nicht jedoch auf die Häufigkeit von Schlaganfällen [191]. Der Effekt auf die Gesamtsterblichkeit wurde nicht separat für Patient*innen mit Zustand nach Herzinfarkt berichtet. Bei Patient*innen mit Zustand nach Herzinfarkt, Zustand nach Schlaganfall oder Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) ($n = 16$ RCT, $n = 17\ 000$ Betroffene) wurde die Gesamtsterblichkeit unter ASS um 10%/Jahr reduziert ((95% KI 0,82; 0,99); $p = 0,02$) [191].

Bei Patient*innen mit stabiler KHK ohne vorausgegangenen Herzinfarkt bestand in einem Evidenzbericht (2 RCT, 2 368 Betroffene) unter ASS eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte (1,2% vs. 8%, RR 0,14 (95% KI 0,08; 0,25)): Während einer Nachbeobachtung von etwa fünf Jahren wurden pro 1 000 behandelter Patient*innen 69 Herzinfarkte verhindert [189]. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Sterblichkeit wurden keine statistisch signifikanten Effekte berichtet [189].

Hämorrhagische Schlaganfälle und schwere extrakranielle Blutungen waren in den Placebo-kontrollierten Studien bei Patient*innen mit Zustand nach Herzinfarkt sehr selten und unter ASS nicht gehäuft [191]. In der Primärprävention (6 RCT, 95 456 Betroffene) und bei Patient*innen mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA (10 RCT, 6 170 Betroffene) wird eine numerisch geringe, statistisch aber signifikant erhöhte Rate an schweren extrakraniellen Blutungen berichtet (Primärprävention: 0,10 vs. 0,07%/Jahr, $p < 0,001$, Zustand nach TIA/Schlaganfall: 0,25% vs. 0,06%/Jahr, $p = 0,01$) [191].

Zur Dosierungsempfehlung siehe auch unter „Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung“.

Als Grundlage der Diskussion wurde zudem eine Nutzenbewertungen herangezogen, welche die Wirksamkeit von Clopidogrel im Vergleich zu ASS bei Patient*innen mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit untersucht [192]. Die aufgrund ihrer Größe entscheidende CAPRIE-Studie ($n = 19\ 185$ Betroffene, Nachbeobachtung etwa 2 Jahre) verglich Clopidogrel 75 mg mit einer ASS-Dosierung von 325 mg [192]. Blutungskomplikationen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (1,38% vs. 1,55%) [192]. Die

Studie fand eine statistisch signifikante Senkung kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus vaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall) mit einer absoluten Risikoreduktion von 0,5% pro Jahr (5,32% vs. 5,83%; RR 0,91 (95% KI 0,835; 0,997); $p = 0,043$), die v. a. auf einer Reduktion der Herzinfarktrate beruhte [192]. Betroffene mit KHK, zerebrovaskulären Krankheiten und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) stellten prädefinierte Subgruppen dar – Heterogenitätstests wurden entsprechend durchgeführt [192]. Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen von Clopidogrel bei Betroffenen mit KHK, sofern nicht gleichzeitig eine symptomatische pAVK vorliegt [192].

Die herangezogenen systematischen Übersichtsarbeiten (SR) zur Fragestellung einer Monotherapie mit P2Y12- Hemmern gegenüber ASS schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population bzw. die betrachteten Wirkstoffe. Eine Arbeit (2023) betrachtete P2Y12- Hemmer gesamt, wobei nur Studien zu Clopidogrel oder Ticagrelor in der Monotherapie gegenüber ASS bei bestehender kardiovaskulärer arteriosklerotischer Krankheit ermittelt wurden (duale Vortherapie möglich, $n = 7$ Studien (RCT, $n = 24\,325$ Betroffene, mittleres Alter 64,3 Jahre), mittlere Therapiedauer 557 Tage (IQR 369-734), Zusammenfassung vgl. Tabelle 28, moderate Evidenzsicherheit (+++), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt) [194]. Eine weitere Arbeit (2023) fokussierte auf Studien mit einer ostasiatischen Studienpopulation (Clopidogrel vs. ASS Monotherapie nach vollendeter dualer Therapie (1–18 Monate) nach perkutaner Koronarintervention (PCI; DES – "drug-eluting stent"; $n = 5$ Studien (RCT, 2021 [199] sowie vier Beobachtungsstudien ($n = 13\,850$ Betroffene, mittleres Alter 64,1 Jahre), mittlere Nachbeobachtungszeit 12-36 Monate, Zusammenfassung vgl. Tabelle 29, sehr geringe Evidenzsicherheit (+--), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Schlaganfall) [193]. Eine Arbeit (2019) untersuchte Patient*innen mit stabiler koronarer Herzkrankheit ($n = 3$ Studien ($n = 1$ RCT sowie $n = 2$ Beobachtungsstudien ($n = 2\,544$ Clopidogrel, $n = 5\,497$ ASS in der Monotherapie)) [196] (Ergebnisse nicht statistisch signifikant, Angabe einer nicht ausreichenden Fall- bzw. Teilnehmer*innenzahl sowie fehlender Erhebungen zu bspw. Blutungen; vgl. separate Evidenztabelle 5). Eine weitere (2020) betrachtete eine P2Y12- Hemmer-Langzeittherapie (gesamt) sowie Patient*innen mit sowohl koronarer als auch zerebrovaskulärer Krankheit sowie peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Sekundärprävention, RCT, $n = 9$ Studien ($n = 42\,108$ Betroffene, mittleres Alter 59,2 – 66,7 Jahre, Nachbeobachtung 3 Monate bis 3 Jahre, Zusammenfassung Tabelle 30, moderate Evidenzsicherheit (+++), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt (NNT 244), konsistent für alle untersuchten P2Y12-Hemmer) [195].

Die Populationen wiesen häufig ACS (akutes Koronarsyndrom) oder Herzinfarkt oder CCS (chronisches Koronar-syndrom) in der Anamnese auf sowie weitere Komorbidität (z. B. SR 2023 [194]: etwa 60% ACS, 60% Bluthoch-druck, 60% Hypercholesterinämie, 56% mit vorherigem Herzinfarkt, 54% PCI, 10,6% CABG oder SR 2020 [195]: zwischen 14 – 100% mit chronischem Koronarsyndrom, 39 – 90% Bluthochdruck, 36 – 82% Dyslipidämie, 4 – 100% mit vorherigem Herzinfarkt, 4 – 38% mit pAVK).

Ergänzend betrachtet wurde ein Evidenzbericht aus 2019 ($n = 1$ RCT ($n = 9\,152$ vs. $n = 9\,126$ Betroffene)) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (2 x 2,5 mg pro Tag) und ASS gegenüber ASS in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) (Zulassung in Europa in 2018; Tabelle 31) [200]. Die eingeschlossene Studie wurde, laut Bericht, auf Grund der Überlegenheit der Intervention vorzeitig beendet – nach einer medianen Nachbeobachtungs-zeit von 23 Monaten [200]. Der Bericht untersuchte auch einen indirekten Vergleich (Rivaroxaban + ASS vs. Ticagrelor (2 x 60 mg pro Tag) + ASS), wobei eine ergänzende RCT eingeschlossen und nach der Bucher Methode ein indirekter Vergleich berechnet wurde (u. a. kombinierter Endpunkt (Schlaganfall, Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod): HR 0,90 (95% KI 0,75; 1,09); Todesfälle gesamt: HR 0,92 (95% KI 0,74; 1,15); Todesfälle (kardiovaskulär: HR 0,94 (95% KI 0,71; 1,25); Schlaganfall: HR 0,77 (95% KI 0,53; 1,14); Herzinfarkt: HR 1,02 (95% KI 0,79; 1,32); Blutungen („major“) HR 0,73 (95% KI 0,50; 1,07), eingeschränkte Aussagesicherheit) [200]. Es wurden zudem Subgruppenanalysen berichtet; für Betroffene mit pAVK, chronischer Herzinsuffizienz sowie eingeschränkter Nierenfunktion, da diese Komorbiditäten laut Bericht häufig sind bei Patient*innen mit chronischer KHK [200].

Zu weiteren Quellen vgl. auch separate Evidenztabelle im Leitlinienreport [5].

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Bei der Behandlung der stabilen KHK ohne vorausgegangenen Herzinfarkt oder koronarer, invasiver Therapie besteht ein Off-Label-Use von ASS (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Dennoch ist ASS in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Nach Einschätzung der Autor*innen der Leitlinie überwiegt der Nutzen von ASS deutlich das erhöhte Blutungsrisiko, sowohl bei Patient*innen mit als auch ohne vorausgegangenen Herz-infarkt.

Eine Metaanalyse zusammengefasster Individualdaten aus ausgewählten RCT fand, dass der Effekt von ASS auf kardiovaskuläre Endpunkte gewichtsabhängig ist [188]. Die Dosierung (75–100 mg ASS) war nur in den Patient*innen, die weniger als 70 kg wogen, mit weniger kardiovaskulären Ereignissen verbunden [188]. Die Auswahl der eingeschlossenen Studien ist nicht transparent dargestellt, die Qualität nicht bewertet. Zudem wurde ASS zur Primärprävention oder zur Sekundärprävention nach Schlaganfall eingesetzt [188]. Die Ergebnisse der Studie sind daher nur bedingt übertragbar. Die Leitliniengruppe erachtet die Evidenz als nicht ausreichend, um eine abweichende Dosierung zu empfehlen. In den Placebo-kontrollierten Studien bei Patient*innen mit Zustand nach Herzinfarkt wurde ASS überwiegend in sehr hohen, heute nicht mehr gebräuchlichen Dosierungen gegeben (300– 1 500 mg/Tag) [191]. Ein indirekter Vergleich (65 RCT, 60 000 Betroffene) verschiedener ASS-Dosierungen schloss Studien mit einem sehr breiten Spektrum kardiovaskulär erkrankter Patient*innen ein [190]. Dabei wurde bei Dosierungen zwischen 75 mg und 1 500 mg kein signifikanter Unterschied in der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall) gefunden [190]. Lediglich ASS-Dosierungen < 75 mg wiesen eine niedrigere relative Risikoreduktion auf, die grenzwertige statistische Signifikanz erreichte [190].

Die Bevorzugung von ASS bei Betroffenen mit stabiler KHK ohne entsprechende Komorbidität begründet die Leitliniengruppe durch den als klinisch eher gering eingeschätzten Vorteil von P2Y12-Hemmern in dieser Gruppe der Patient*innen bei gleichzeitiger hoher Relevanz in Bezug auf die Ressourcenverteilung. Die Leitliniengruppe der NVL stimmt mit dem IQWiG-Bericht überein, ASS als Mittel der ersten Wahl bei Patient*innen mit KHK einzusetzen, sofern keine Komorbidität vorliegt, für die Clopidogrel indiziert ist.

Auch die Anwendung von Clopidogrel bei stabiler KHK entspricht dabei einem Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1 Hinweis zum Off-Label-Use). Insbesondere bei komorbider, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sieht die Leitliniengruppe gemäß der entsprechenden Leitlinie eine Indikation zu einer Monotherapie mit Clopidogrel. Sie schätzt die Effekte auf klinische Endpunkte als klinisch relevant ein.

Für Patient*innen mit KHK und hohem Risiko für Blutungen beschreibt eine weitere Arbeit eine relative Kontraindikation für Clopidogrel sowie, dass für Patient*innen mit chronischer Magenschleimhautentzündung ASS vermieden und Clopidogrel alternativ eingesetzt wird (v. a. wenn diese induziert ist durch nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika bzw. Antirheumatika (NSAR)) [196].

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe hat Clopidogrel ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als Rivaroxaban. Die mögliche Therapieoption mit niedrigdosiertem direkten oralen Antikoagulans (DOAK, z. B. Rivaroxaban 2 x 2,5 mg pro Tag) zusätzlich zu ASS wird für Hochrisikopatient*innen (u. a. Betroffene mit Mehrgefäß-KHK, die entweder älter als 65 Jahre waren oder auf Grund von Begleiterkrankungen ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten) in der Literatur beschrieben. Dabei wurden Betroffene mit hohem Blutungsrisiko ausgeschlossen, ebenso Patient*innen mit hämorrhagischem Schlaganfall und Herzinsuffizienz NYHA III/IV. Die Leitliniengruppe sieht derzeit von einer Empfehlung zu Rivaroxaban ab.

Empfehlung

7-3 | e | modifiziert 2024

Bei erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutung oder gastrointestinales Beschwerden sollte die Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS) unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers fortgesetzt oder zunächst auf Clopidogrel umgestellt werden.



Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sind die Hinweise auf einen Vorteil einer Gabe eines Protonenpumpen-hemmers (PPI) zur Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen durch Acetylsalicylsäure (ASS) bei geringer Aussagesicherheit konsistent mit pathophysiologischen Erwägungen. Bei der Entscheidung zur empfohlenen Gabe eines PPI sowie der Therapiedauer ist insbesondere das individuelle Risikoprofil für gastrointestinale Blutungen wichtig; je höher das Risiko, desto wahrscheinlicher ist ein Vorteil durch einen PPI. Unerwünschte Wirkungen einer Langzeittherapie (z. B. ein erhöhtes Frakturrisiko) sind dabei gegenüber dem individuellen Risiko der Betroffenen für eine gastrointestinale Blutung oder ein Geschwür im Magen abzuwägen. Der direkte Vergleich zwischen Clopidogrel und ASS/PPI ist so wenig aussagekräftig, dass auf dieser Basis keine gesicherte

Bevorzugung für eine Option ausgesprochen werden kann. Die geringe Aussagesicherheit wie auch die Nutzen-Schaden-Abwägung, die individuell unterschiedliche ausfallen kann, begründen den abgeschwächten Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer Nutzenbewertungen, die einen Wechsel auf Clopidogrel bei Patient*innen mit Zustand nach gastrointestinaler Blutung unter ASS untersuchte [201]. Ergänzend wurden Erkenntnisse aus einer systematischen Recherche der NVL Nicht-chronischer Kreuzschmerz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-007) zur Wirksamkeit von PPI aus 2022 genutzt, wobei für den Hintergrundtext nur einzelne Arbeiten unterstützend herangezogen wurden (Details zur Evidenz vgl. auch separate Evidenztabelle [5]) [202–207].

Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche der Nutzenbewertung wurde eine relevante RCT identifiziert (n = 320, Nachbeobachtung ein Jahr) [201]. Dieser verglich den Wechsel auf Clopidogrel 75 mg/Tag mit einer Wiederaufnahme der ASS-Therapie bei zusätzlicher Gabe von Omeprazol 40 mg/Tag. Die Clopidogrel-Gruppe erlitt deutlich häufiger eine erneute Blutung aus einem Magengeschwür als die ASS-Omeprazol-Gruppe (8,6% vs. 0,7%, p = 0,001). Das IQWiG verneinte aufgrund dieser Studie einen Zusatznutzen durch die Umstellung auf Clopidogrel, hielt allerdings wegen methodischer Mängel den Vorteil einer kombinierten Therapie mit PPI für nicht gesichert [192].

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Sicherheit sowie die präventiven Effekte von Protonenpumpenhemmern (PPI) bei Betroffenen (≥ 18 Jahre) unter Therapie mit gering dosierter ASS sowie hohem Risiko für gastrointestinale Blutungen (unabhängig von der Indikation, weiterer medikamentöser Therapie sowie Komorbidität; n = 10 Studien (n = 8 780 Betroffene; Range 61 bis 1 885 Patient*innen pro Gruppe), Studiendauer vier bis 52 Wochen, Dosierung des PPI 10 bis 40 mg pro Tag, n = 5 Studien zur Prävention (PPI vs. Placebo), n = 5 Studien zum Vergleich der Behandlung (PPI vs. Andere, wie Famotidin)) [205]. Unter einem hohen gastrointestinalen Risiko fassten die Autor*innen dabei Betroffene mit bestehenden oder vergangenen Geschwüren/Läsionen im Verdauungstrakt, mit einer Helicobacter pylori Infektion in der Vergangenheit (unabhängig vom Status der Infektion), Betroffene mit einer dualen antithrombozytären Therapie (ASS + Clopidogrel) auf Grund eines akuten Koronarsyndroms sowie Herzinfarkt zusammen; wobei aus vier Studien endoskopische Untersuchungen vor sowie nach der Behandlung berichtet wurden und aus vier Studien ausschließlich Untersuchungen nach der Behandlung [205]. Berichtet wurden bei moderater bis geringer Aussagesicherheit (+++)/(++-) v. a. Ergebnisse in Bezug auf relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE; PPI vs. Kontrolle (Placebo, Gefarnat, H2-Rezeptorantagonisten): n = 92/2 190 vs. n = 92/2 184; OR = 1,00 (95% KI 0,76; 1,31); n = 4 Studien) bei Betroffenen unter dualer antithrombozytärer Therapie sowie Geschwüre im Magen-Darm-Trakt (PPI vs. Placebo: n = 30/4 045 vs. n = 95/3 248; OR = 0,20 (95% KI 0,13; 0,30); n = 4 Studien) und Blutungen im oberen Verdauungstrakt (PPI vs. Placebo: n = 11/4 140 vs. n = 43/3 334; OR = 0,26 (95% KI 0,14; 0,49); n = 5 Studien) [205]. Ein möglicher Publikationsbias wird berichtet [205].

Aus allgemeinen Analysen zum Effekt von Protonenpumpenhemmern (PPI) als den Magen-Darm-Trakt schützende Arzneimittel geht hervor, dass diese im Vergleich zu Placebo bei Betroffenen unter Risiko zu weniger endoskopisch erkennbaren Geschwüren (Ulcera; OR 0,20 (95% KI 0,17; 0,23), n = 314/6 541 (5%) vs. n = 937/4 912 (19%); n = 29 Studien), weniger symptomatischen Geschwüren (OR 0,15 (95% KI 0,09; 0,23), n = 28/2 585 (1%) vs. n = 152/2 587 (6%); n = 8 Studien) sowie weniger Blutungen im oberen Verdauungstrakt (Daten nicht gezeigt) beitrugen [202]. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht statistisch signifikant beeinflusst (OR 1,01 (95% KI 0,50; 2,05), n = 37/7 471 (> 1%) vs. n = 31/5 352 (1%); n = 18 Studien) [202]. Die Autor*innen untersuchten auch weitere schützende Wirkstoffe und berichten, dass PPI im Vergleich das Risiko für Blutungen im oberen Verdauungstrakt in höherem Ausmaß senkten (Daten nicht gezeigt) [202]. Anzumerken ist, dass keine spezifischen Analysen für Betroffene mit geringen Dosierungen von ASS durchgeführt wurden. Die Autor*innen weisen auf ein Verzerrungsrisiko in Bezug auf die kleinen Studiengrößen hin und erwähnen eine zum Zeitpunkt der Publikation noch laufende größere Studie mit 17 000 Patient*innen und stabiler kardiovaskulärer Krankheit, in der auch PPI untersucht werden.

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sind die Hinweise auf einen Vorteil von ASS plus PPI konsistent mit pathophysiologischen Erwägungen. Relevant erscheint die Risikoeinschätzung, wobei unter einem hohen gastrointestinalen Risiko v. a. Betroffene stehen, die bereits ein bestehendes oder vergangenes

Geschwür/Läsion des Verdauungstraktes aufweisen, die eine weitere Medikation mit Tendenz zur Erhöhung des Blutungsrisiko erhalten (wie Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in höherer Dosierung) oder eine *Helicobacter pylori* Infektion in der Vergangenheit aufweisen (unabhängig vom Status). Auch Betroffene mit einer dualen antithrombozytären Therapie (ASS + Clopidogrel) auf Grund eines akuten Koronarsyndroms sowie Herzinfarkt können ein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko aufweisen. Bei der Entscheidung über die Dauer der PPI-Gabe ist es wichtig, die unerwünschten Wirkungen einer Langzeittherapie gegenüber dem individuellen Risiko der Betroffenen für ein erneutes Geschwür des Magen-Darm-Traktes abzuwägen. Zudem sieht die Leitliniengruppe eine Steigerung der Lebensqualität durch die symptomatische Therapie mit PPI als relevant für die Betroffenen an.

Sicherheitsparameter: Zu den unerwünschten Wirkungen in der Langzeittherapie mit PPI hebt die Leitliniengruppe ein potenzielles Frakturrisiko von 0,1–0,5% pro Patient*in/Jahr hervor (u. a. durch eine schlechtere Aufnahme von Calcium oder Vitamin B12), wobei dieses Risiko aus Beobachtungsstudie hervorgeht, bei denen Limitationen entsprechend zu beachten sind (geringe bis sehr geringe Evidenzqualität) [206]. Dies ist bei Risikopatient*innen, die insgesamt ein erhöhtes Frakturrisiko haben (z. B. hohes Alter, Osteoporose) besonders relevant. Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe Komplikationen unter PPI als selten ein.

Weiterführende Information: Kontext zu Versorgungsdaten

Eine systematische Übersichtsarbeit zu Beobachtungsstudien im Versorgungskontext (n = 39 Studien; n = 16 Kohortenstudien sowie n = 23 (in Korten eingebettete) Fall-Kontrollstudien; aus Europa (n = 23) und den USA (n = 9); Anwendungsdauer von ASS 1 Monat bis über 20 Jahre, berichtete Nachbeobachtung 3 bis 14 Jahre) berichtet über eine Inzidenz von 0,5 bis 3,6 Fällen pro 1 000 Personenjahre für Blutungen im Verdauungstrakt unter der Therapie mit geringen Dosen von ASS; eine ähnliche Inzidenz, die auch aus RCT hervorgeht (bei 0,5 pro 1 000 Personen-jahren laut dieser Arbeit) [203]. Als relatives Risiko (RR) für Blutungen im Magen-Darm-Trakt wird ein Gesamt- Effektschätzer von 1,4 (95% KI 1,2; 1,7) über acht Studien angegeben, bei signifikanter Heterogenität (sehr geringe Aussagesicherheit (+---)) – RR 1,7 (95% KI 1,2; 2,5) für Fall-Kontrollstudien (n = 3) sowie RR 1,3 (95% KI 1,0; 1,7) für Kohortenstudien (n = 5) [203]. Für das spezifische Risiko von Blutungen im oberen Verdauungstrakt (UGIB) wurden 24 Studien berichtet (RR 2,3 (95% KI 2,0; 2,6); RR-Range 1,2 bis 4,5; sehr geringe Aussagesicherheit (+- --)); wobei aus einer Studie hervorgeht, dass Betroffene in der Primärprävention ein größeres relatives Risiko aufwiesen als Betroffene, die ASS in der Sekundärprävention einnahmen (adjustiertes RR (95% KI) 1,90 (1,59; 2,26) vs. 1,40 (1,14; 1,72); n = 1 Studie) [203]. Das absolute Risiko für UGIB zu Studienbeginn wird dabei insgesamt für Betroffene in der Sekundärprävention als höher angegeben (ältere Betroffene, häufiger mit Ulzera in der Historie oder Begleitmedikation) [203]. Weder für die Dosierung von (niedrig-dosiertem) ASS, noch für die Therapiedauer werden konsistente Effekte in Bezug auf das relative Risiko für Blutungen im oberen Verdauungstrakt beschrieben [203]. Innerhalb der ersten zwei Monate der Therapie mit gering-dosiertem ASS wird ein erhöhtes Risiko für UGIB beschrieben, dass mit der Therapiedauer sinkt (n = 2 Studien) [203]. Als Einflussfaktoren auf das Blutungsrisiko werden das Alter, eine Infektion mit *Helicobacter pylori*, weitere Therapie mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder anderen Wirkstoffen (wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)) angegeben [203]. Nur in wenigen Studien wurde die Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI) berichtet (n = 6), wobei die angegebenen Assoziationen/Tendenzen unsicher sind (Limitation; Daten nicht gezeigt) [203].

Empfehlung

7-4 | e | bestätigt 2024

Bei Patient*innen mit stabiler KHK ohne PCI und einer Indikation zur oralen Antikoagulation soll keine zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen.



Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist eine Extrapolation von Studienergebnissen zur oralen Antikoagulation nach Herzinfarkt im Vergleich zur kombinierten Therapie auf Betroffene mit stabiler KHK möglich (geringe Aussagesicherheit). Bei vergleichbaren Werten zur Gerinnungsdauer des Blutes (INR) unterschieden sich die kardiovaskulären Ereignisraten bei Patient*innen nach Herzinfarkt nicht statistisch signifikant. Da selbst in dieser Hochrisikopopulation kein Vorteil einer zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung gesehen wird, scheint ein solcher Vorteil nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient*innen ohne vorausgegangenen Herzinfarkt

noch unwahrscheinlicher. Eine duale Therapie geht mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen und erhöhtem Ressourceneinsatz einher, die bei fehlendem Vorteil nicht gerechtfertigt sind. Diese Abwägung begründet den starken Empfehlungsgrad. Zur kombinierten Therapie vgl. Empfehlung 7-6 sowie Hinweisen zu Empfehlung 7-2.

Empfehlungsgrundlage

Als Grundlage für diese Empfehlung wurde in einer Voraufgabe der NVL eine selektiv recherchierte Studie heran-gezogen [208]. Aus der themenübergreifenden Recherche für die Neuauflage der NVL wurde zudem keine Evidenz identifiziert, die dieser Empfehlung widerspricht.

Evidenzbeschreibung

Die WARIS-II-Studie (n = 3 630, Nachbeobachtung vier Jahre) verglich eine Warfarin-Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus Warfarin und ASS 75 mg [208]. In der Kontroll- und Interventionsgruppe wurden unterschiedliche Ziel-Werte zur Gerinnungsdauer des Blutes (INR) angestrebt. Im Durchschnitt lag der Zielwert (INR) bei der Kombination aus Warfarin und ASS bei 2,2; bei der Monotherapie mit Warfarin dagegen bei 2,8 [208]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate unterschied sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (primärer Endpunkt aus Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt und ischämischen Schlaganfall: 16,7% vs. 15,0%, RR 0,87 (95% KI 0,71; 1,08); p = 0,20) [208]. Eingeschlossen waren ausschließlich Patient*innen mit akutem Herzinfarkt [208].

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Wenn eine Therapieintensivierung bei Hochrisiko-Patient*innen keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse aufweist, so ist laut Leitliniengruppe auch kein Vorteil bei Patient*innen mit stabiler KHK anzunehmen. Nach Einschätzung der Autor*innen kann deshalb eine Extrapolation der Studienergebnisse auf Patient*innen mit stabiler KHK erfolgen. Da selbst in dieser Hochrisikopopulation kein Vorteil einer zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung gesehen wird, scheint ein solcher Vorteil nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient*innen ohne vorausgegangenen Herzinfarkt noch unwahrscheinlicher. Eine duale Therapie geht mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen und erhöhtem Ressourceneinsatz einher, die bei fehlendem Vorteil nicht gerechtfertigt sind.

7.2.2 Zustand nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) bei stabiler KHK

Empfehlung	
7-5 e modifiziert 2024 Patient*innen mit stabiler KHK soll nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) empfohlen werden.	

Rationale

Eine duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT) reduziert nach PCI (perkutane koronare Intervention) klinisch relevant und statistisch signifikant das Herzinfarktrisiko (moderate Aussagesicherheit). Clopidogrel ist in der benannten Indikation seit langem medizinischer Standard in der DAPT über sechs Monate. Die duale Therapie geht andererseits mit einem erhöhten Risiko für Blutungen einher. Inzwischen liegt Evidenz von moderater Aussagesicherheit vor, dass je nach kardiovaskulärem bzw. Blutungsrisiko eine verlängerte bzw. reduzierte Therapiedauer für Betroffene wirksamer bzw. nebenwirkungsärmer (bei vergleichbarer Wirksamkeit) ist (siehe Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)).

Empfehlungsgrundlage

Zu Clopidogrel bzw. Ticlopidin wurden systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [209–211]. In einer systematischen Recherche nach RCT (Prasugrel oder Ticagrelor vs. Clopidogrel bei Patient*innen mit Zustand nach elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI)) wurden kein RCT zu Ticagrelor und drei RCT zu Prasugrel ermittelt [212–214].

Ergänzend wurde in 2023 zur Fragestellung der Therapiedauer einer dualen, antithrombozytären Therapie nach invasiven Verfahren eine Aktualisierungsrecherche (basierend auf u. a. [215,216]) durchgeführt – ermittelt wurde u. a. eine hier berichtete systematische Übersichtsarbeit (inklusive Protokoll) [217,218] sowie zwei weitere Arbeiten [219,220]; siehe unter Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT). Weitere Quellen sind dem Leitlinienreport zu entnehmen (n = 10 Einschlüsse gesamt zur Diskussion) [5]. Eingeschlossene Kohortenstudien dienen v. a. der Charakterisierung der Patient*innen, ergänzende Quellen der weiteren Information [221,222]; siehe auch: Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung sowie Weiterführende Information: Kontext zu Verordnungsdaten.

Evidenzbeschreibung

Der Vorteil einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Zustand nach Einsatz einer Gefäßstütze (Stentimplantation) wurde ursprünglich in Studien mit Ticlopidin untersucht. Eine Übersichtsarbeit (n = 4 RCT, n = 2 436 Patient*innen) wies eine um 50% reduzierte Rate an nicht-tödlichen Herzinfarkten aus, im Vergleich zur oralen Antikoagulation (RR 0,50 (95% KI 0,3; 0,83)) und eine um ca. zwei Drittel reduzierte Blutungshäufigkeit unter Ticlopidin (RR 0,36 (95% KI 0,14; 1,02)), aber keinen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit [209]. Unerwünschte hämatologische Wirkungen (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) traten unter Ticlopidin selten, jedoch signifikant gehäuft auf (10/1223 vs. 1/1213, RR 5 (95% KI 1,08; 23,07)) [209]. In den eingeschlossenen Studien lag der Anteil an Patient*innen mit elektiver perkutanen Koronarintervention (PCI) zwischen 30 und 50% [209]. Eine Subgruppenanalyse für Patient*innen mit elektiver PCI konnte nicht durchgeführt werden [209].

Drei auf Sicherheitsbedenken angelegte RCT verglichen Clopidogrel mit Ticlopidin nach PCI (insgesamt 2 736 Betroffene, duale Thrombozytenaggregationshemmung für 2 oder 4 Wochen) [212–214]. Eine Subgruppenanalyse für Patient*innen mit elektiver PCI (50% der Betroffenen) wurde nicht durchgeführt [212–214]. Alle Patient*innen erhielten Stents aus einfachem Metall (BMS) [212–214]. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war insgesamt gering (72/2736 = 2,6%) und unterschied sich in keiner der drei RCT statistisch signifikant [212–214]. Eine Metaanalyse dieser drei RCT berichtet eine statistisch nicht-signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit unter Clopidogrel (OR 0,47 (95% KI 0,17; 1,30)) [210].

Schwere Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle waren in allen drei RCT in beiden Gruppen gleich häufig [212–214]. Die Therapie mit Ticlopidin wurde jedoch mehr als doppelt so häufig wie Clopidogrel auf Grund unerwünschter Wirkungen abgebrochen, v. a. wegen allergischer Hautreaktionen und gastrointestinaler Nebenwirkungen (8,2% vs. 3,5% [212], 5,8% vs. 2,0% [214], 1,6% vs. 3,6% [213]). Thrombozytopenien und Neutropenien traten insgesamt sehr selten auf [212–214].

In einer Phase-2-Studie (n = 904, 60% mit elektiver PCI, Nachbeobachtung 30 Tage) wurde Prasugrel in verschiedenen Dosierungen untersucht [223]. Eine weitere Studie (n = 423, Nachbeobachtung 6 Monate) prüfte den Wechsel auf Prasugrel bei Patient*innen, die nach elektiver PCI unter Clopidogrel eine erhöhte Plättchenreaktivität zeigten (PRU > 208 im VerifyNow-Test) [224]. Sie wurde wegen einer zu geringen Ereignisrate abgebrochen [224]. Eine ergänzende Studie (n = 742, Nachbeobachtung 24–48 Wochen) verglich bei japanischen Patient*innen mit geplanter elektiver PCI eine reduzierte Dosis von Prasugrel mit einer Standarddosis von Clopidogrel [225]. Alle drei Studien waren unzureichend gepowert, um die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit von Prasugrel bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse auszuweisen. Schwere Blutungen („TIMI-major-bleeding“) traten in ähnlicher Häufigkeit auf, wobei alle RCT nur Blutungen berücksichtigen, die nicht mit einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG) in Verbindung standen [223–225].

Zur Kombinationstherapie von Clopidogrel mit ASS gegenüber ASS allein oder Placebo bei Betroffenen mit Herzkrankheit, ischämischer zerebrovaskulärer Krankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder hohem Risiko für Gefäß(verschluss)krankheiten berichtet eine systematische Übersichtsarbeit aus 2017 (n = 15 Studien (n = 33 970 Betroffene), die Möglichkeit für einen Publikationsbias wird angegeben; ASS in Dosierungen von 70 bis 325 mg; mittlere Beobachtungsdauer von sechs Wochen bis 3,4 Jahren (Range 0; 8,2 Jahre)) [211]. Die Arbeit schlussfolgert, dass die Anwendung von Clopidogrel, kombiniert mit ASS bei Menschen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheit sowie Betroffene mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit (mit oder ohne Stent) das Risiko reduziert für Herzinfarkte (Prävention von 13 von 1 000 Betroffenen) sowie für ischämische Schlaganfälle (Prävention von 23 von 1 000 Betroffenen), bei einem erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu ASS allein (moderate Evidenzqualität, Tabelle 32) [211].

Zur Therapiedauer siehe auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT).

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor sind für die Behandlung nach elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI) nicht zugelassen. Die Anwendung von Clopidogrel nach elektiver PCI entspricht deshalb einem Off-Label-Use (siehe Kapitel 7.1). Dennoch ist Clopidogrel in dieser Indikation seit langem medizinischer Standard. Die Empfehlung zur Anwendung von Clopidogrel stützt sich auf einen indirekten Vergleich: Nach Einschätzung der Autor*innen ist erstens der Nutzen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticlopidin gegenüber einer oralen Antikoagulation ausreichend gut belegt [209] und zweitens auch die mindestens gleichwertige Effektivität bei besserer Verträglichkeit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin [212–214]. Zudem wird aus den allgemeinen Daten zu Menschen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheit sowie Betroffenen mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit (mit oder ohne Stent) eine Senkung des Risikos für Herzinfarkte (Prävention von 13 von 1 000 Betroffenen) sowie für ischämische Schlaganfälle (Prävention von 23 von 1 000 Betroffenen) sichtbar, bei einem leicht erhöhten Blutungsrisiko im Vergleich zu ASS allein (Tabelle 32) [211].

Ergänzend gibt ein Rapid Report aus dem Jahr 2023 Informationen zur Frage der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) im Anwendungsgebiet «Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention arterothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) hinsichtlich patient*innenrelevanter Endpunkte» [221]. Der Bericht bezieht sich einleitend auf bereits in der Vergangenheit erstellte Berichte aus 2009 und 2011, in denen die Bewertung des Nutzens und Schadens von Clopidogrel, Prasugrel sowie Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS, erfolgte (Ergebnisse hier nicht gezeigt) [221]. Das IQWiG beschreibt, dass insgesamt, insbesondere im Anwendungsgebiet von Prasugrel, also beim ACS nach primärer oder verzögerter PCI, keine Aussagen darüber getroffen werden können, welcher P2Y12-Inhibitor (in Kombination mit ASS) primär zur Behandlung dieser Patient*innen eingesetzt werden sollte, weshalb eine potenzielle Netzwerkmetaanalyse (NMA) angestrebt wurde, im Anwendungsgebiet von Prasugrel [221]. Dafür identifizierte das IQWiG insgesamt keine geeignete systematische Übersichtsarbeit sowie 11 relevante Studien [221]. Auf Grund unvollständiger Daten wurden Anfragen zu den vier herstellergesponsorten Studien sowie für eine prüferinitiierte Studie gestellt, wobei einige der angeforderten Daten, welche für eine Auswertung von Relevanz waren, nicht übermittelt werden konnten [221]. Daher war laut dem Bericht eine potenzielle NMA nicht möglich [221].

Auch wenn keine spezifischen Auswertungen für Patient*innen mit elektiver PCI durchgeführt wurden, erachten die Autor*innen der Leitlinie die Studienergebnisse als übertragbar. Prasugrel oder Ticagrelor werden bei stabiler KHK allein nicht empfohlen, da keine Studien bekannt sind, die bei elektiver PCI eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel ausweist.

Zur Frage, wie lange die duale Thrombozytenaggregation durchgeführt werden soll, diskutiert die Leitliniengruppe die ermittelte Evidenz, insbesondere auf die Population bzw. Risikokonstellation (s. auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)). Das Risiko für ein wiederholtes Ereignis (Rezidiv) nach akutem Koronarsyndrom (ACS) ist im ersten Jahr sehr hoch (bei etwa 9 bis 10%), wobei in den ersten drei Monaten nach ACS erfahrungsgemäß die meisten Rezidive auftreten [221]. Eine Arbeit zu internationalen Leitlinienempfehlungen berichtet, dass sowohl die kanadischen, die amerikanischen und die europäischen Leitlinien eine sechsmonatige Dauer der dualen, antithrombozytären Therapie (DAPT) für die meisten Patient*innen empfehlen (basierend auf Nichtunterlegenheitsstudien), wobei eine Verlängerung auf ein Jahr bei hohem thrombotischen Risiko angegeben wird (hohe Qualität der Evidenz) [220]. Auch eine PCI mit komplexer Technik wird als Kriterium für eine länger als sechs Monate dauernde DAPT angeführt (von den kanadischen sowie europäischen Leitlinien), da dies als Effektmodifizierer/Einflussfaktor ermittelt wurde [220]. Die Leitliniengruppe sieht als Standardtherapiedauer daher eine sechsmonatige DAPT und verweist bei Umständen, unter denen eine verkürzte oder verlängerte DAPT möglich erscheint auf die ergänzend ermittelte Literatur ([219] Betroffene mit hohem Blutungsrisiko, die eine PCI erhalten (vgl. Originalpublikation), [217,218] Betroffene mit hohem ischämischen Risiko, nach einer PCI (vgl. Originalpublikation)) beziehungsweise internationale Leitlinienempfehlungen.

Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DAPT)

Tabelle 18 fasst die Hinweise aus der Literatur sowie der Leitliniengruppenarbeit zur Standardtherapiedauer einer kombinierten Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung als duale oder Tripeltherapie zusammen. Details zur Evidenz sind dem nachfolgenden Hintergrundtext zu entnehmen.

Tabelle 18: Therapiedauer der dualen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern

Therapiedauer	Einflussfaktoren (z. B. kardiovaskuläres Risiko, Blutungsrisiko, Komorbidität)
DAPT 6 Monate (Standard)	Standardtherapiedauer, gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit ASS 100 mg pro Tag (Clopidogrel 75 mg pro Tag bei symptomatischer pAVK und/oder erhöhtem gastrointestinalem Blutungsrisiko, Kontraindikation, Unverträglichkeit) [194,195,219] auch [220]
DAPT 1–3 Monate (verkürzt)	mit P2Y ₁₂ -Hemmer + ASS möglich bei Betroffenen mit hohem Blutungsrisiko (z. B. großer Operation oder Trauma innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage, zerebraler arteriovenöse Malformation, Leberzirrhose), gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer [216,220,226]
DAPT ≥ 12 Monate (verlängert)	mit P2Y ₁₂ -Hemmer + ASS möglich bei Betroffenen mit hohem ischämischen und geringem Blutungsrisiko (z. B. Betroffene mit erhöhtem Stent-Thromboserisiko), ggf. Dosisreduktion nach dem ersten Jahr beachten, gefolgt von einer Langzeitmonotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer [216–218] auch [220]
ASS = Acetylsalicylsäure; DAPT = duale Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern	

Die zwei systematischen Übersichtsarbeiten schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population. Die jüngste der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2023 [219] (n = 11 Studien (n = 9 006 Betroffene, mittleres Alter 70–80 Jahre, 40% weiblich)) schlussfolgerte, dass für Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko, die eine PCI erhalten (Grunderkrankung: ACS oder CCS), ein verkürztes Therapieregime nach PCI mit einer dualen Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern von 1 bis 3 Monaten, gefolgt von einer Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (Zusammenfassung in Tabelle 33, moderate Evidenzsicherheit (+++)), mit einem geringeren Blutungsrisiko sowie Vorteilen in Bezug auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit verbunden ist; wobei die Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers sowie die Charakteristika der Patient*innen dabei Einfluss auf die Dauer (1–3 Monate) haben können [219].

Ergänzend untersuchte eine weitere Arbeit aus 2019 [217,218] (n = 7 RCT, + eine ergänzende Studie zu Ticagrelor, die im Anhang beschrieben wurde) eine verlängerte duale Therapie (> 12 Monate) nach PCI mit der klinischen Begründung, dass die Entwicklung von Stentthrombosen und wiederkehrenden ischämischen Ereignissen mit einer längeren Therapiedauer reduziert werden könnten. Bei moderater Evidenzsicherheit (++++) wurden diese Vorteile einer verlängerten DAPT (> 12 Monate) in Bezug auf Herzinfarkte und Stentthrombosen beschrieben, bei einem erhöhten Blutungsrisiko (Zusammenfassung in Tabelle 34) – als Dosierung beschrieben wurden für das erste Jahr nach PCI: ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Prasugrel 10 mg, Ticagrelor 90 mg; für die verlängerte DAPT (> 12 Monate): ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg, Prasugrel 10 mg, Ticagrelor 60 mg; mit dem ergänzenden Hinweis, dass die Therapiedauer auch von den Charakteristika der Patient*innen abhängen und mit diesen gemeinsam entschieden wurden [217,218].

Internationale Leitlinien empfehlen bei Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko eine mögliche Reduktion der DAPT auf drei Monate, wobei die europäische Leitlinie auch eine Dauer von einem Monat empfiehlt, wenn Sicherheitsbedenken bestehen (basierend auf zwei RCT ohne Vergleich der Dauer) [220]. Eine 12monatige DAPT wird international für Patient*innen mit ACS unter PCI empfohlen, die bei hohem Blutungsrisiko auf sechs Monate verkürzt werden kann (explorative Annahmen aus RCT mit gemischter Population) [220]. Eine DAPT > 12 Monate wird für ausgewählte Patient*innen mit geringerem Blutungsrisiko als thrombotischem Risiko empfohlen (von der kanadischen Organisation (CCS) bis drei Jahre, von der europäischen Organisation (ESC) > 12 Monate) [220]. Nach 12 Monaten wird in der kanadischen Leitlinie Ticagrelor 60 mg zweimal täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich bevorzugt (n = 2 RCT), bei vorangegangenem Herzinfarkt von der europäischen Leitlinie zudem Ticagrelor (60 mg, 2 x täglich) oder Prasugrel (n = 1 RCT, n = 1 MA) [220]. Die Leitlinien stimmen darin überein, dass die individuellen Entscheidungen auf dem Abwägen des Blutungsrisikos gegenüber der Risikoreduktion für thromboembolische Ereignisse getroffen werden sollen (Risikofaktoren, Vorhersagemodelle, Risikoscores, wenn validiert) [220].

Weiterführende Information: Kontext zu Verordnungsdaten

Eine Datenbankenanalyse (Kaiser Permanente Northern California, KPNC, 2012–2018) untersuchte die Effektivität und Sicherheit der neueren P2Y12-Hemmer gegenüber Clopidogrel in der Versorgung von Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) behandelt mit einer PCI (primär Tod, Krankenhausaufenthalte auf Grund eines Herzinfarkts, Schlaganfalls oder Blutungsereignissen, sekundär auch die Adhärenz (nach 1 Jahr: PDC > 80% bei rund 79% - 83% der Betroffenen), Persistenz (nach 1 Jahr bei rund 68% - 74%) sowie Therapiewechsel – Switch (13– 19% der Betroffenen mit Ticagrelor oder Prasugrel wechselten im ersten Jahr zu Clopidogrel)); wobei Propensity Score Matching angewandt wurde (vgl. separate Evidenztabelle) [222]. Eingeschlossen wurden 15 479 Patient*innen (mittleres Alter 66,3 Jahre, rund 28% weiblich) – 93% (n = 14 408) erhielten Clopidogrel, 3,6% (n = 570) Ticagrelor (FDA Zulassung in 2011) und 3,2% (n = 501) Prasugrel [222].

Es wird angegeben, dass die Betroffenen mit Clopidogrel durchschnittlich älter waren als die Patient*innen unter Ticagrelor oder Prasugrel (66,5 vs. 61,3 vs. 58,1 Jahre), ein höherer Anteil weiblichen Geschlechts (28,0% vs. 22,9% vs. 19,4%), signifikant häufiger kardiovaskuläre Krankheiten in der Anamnese aufwiesen sowie mehr Komorbiditäten (wie Bluthochdruck (75,2% vs. 63,0% vs. 64,1%) oder chronische Nierenkrankheit (25,2% vs. 15,1% vs. 14,8%)) – p-Wert für alle < 0,05 [222]. Die Autor*innen ermittelten zudem einen validierten Risikoscore zur Vorhersage des Blutungsrisikos nach Stenteinsatz (mittlerer Precise DAPT Score: Clopidogrel 27,7 (SD ± 19,3); Ticagrelor 18,4 (SD ± 13,6), p < 0,001; Prasugrel 18,7 (SD ± 16,1), p < 0,001) [222].

Der neue Einsatz von Clopidogrel nach PCI sank von insgesamt 94,7% in 2012 auf 88,2% in 2018, der Gebrauch von Ticagrelor stieg von 0% auf 10,2%, der von Prasugrel sank von 5,3% auf 1,5% (p < 0,001) [222]. Als Komedikation nach PCI erhielten die Patient*innen ACE-Hemmer (unter Clopidogrel n = 8 872 (61,6%); Ticagrelor n = 406 (71,5%), p < 0,001; Prasugrel n = 351 (70,1%), p < 0,001); ARB (unter Clopidogrel n = 3 680 (25,5%); Ticagrelor n = 139 (24,5%), p = 0,57; Prasugrel n = 101 (20,2%), p = 0,01), orale Antikoagulantien (unter Clopidogrel n = 1 541 (10,7%); Ticagrelor n = 22 (3,9%), p < 0,001; Prasugrel n = 30 (6,0%), p < 0,001), Betablocker (unter Clopidogrel n = 13 532 (93,9%); Ticagrelor n = 542 (95,4%), p = 0,14; Prasugrel n = 477 (95,2%), p = 0,24) sowie Statine (unter Clopidogrel n = 13 983 (97,1%); Ticagrelor n = 557 (98,1%), p = 0,16; Prasugrel n = 490 (97,8%), p = 0,33) [222]. Als Limitationen der Beobachtungsstudie sind nicht gemessene Störfaktoren («unmeasured confounding»), die große Fallzahl in der Gruppe unter Clopidogrel gegenüber Ticagrelor oder Prasugrel (statistische Power) sowie der nicht in den Daten verfügbare Einsatz von ASS anzuführen [222].

Empfehlung	
7-6 e modifiziert 2024 Patient*innen mit chronischer KHK und Indikation zur oralen Antikoagulation soll nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) eine kombinierte Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen werden.	↑↑
7-7 e modifiziert 2024 Erfolgt bei Betroffenen mit chronischer KHK eine Tripel-Therapie, soll diese nach individueller Risikoabwägung für möglichst kurze Zeit gegeben werden.	↑↑

Rationale

Die initiale duale Therapie (DT) aus einem oralen Antikoagulans kombiniert mit einem Thrombozytenaggregationshemmer reduziert nach PCI (perkutane koronare Intervention) das ischämische Risiko der Betroffenen (hohe Aussagesicherheit). Eine möglichst gute Balance zwischen dem ischämischen und dem Blutungsrisiko der Betroffenen begründen den starken Empfehlungsgrad zur individuellen Therapiedauer (vgl. auch Tabelle 19), wobei eine 12- monatige DT in der beschriebenen Indikation als Standard angesehen wird. Gegenüber einer Triple-Therapie (TT) weist die Evidenz ein geringeres Blutungsrisiko einer initialen DT aus, wobei die Aussagesicherheit durch Indirektheit eingeschränkt ist. Die Leitliniengruppe sieht den Stellenwert einer kurzzeitigen TT u. a. bei hohem Risiko für systemische Thromboembolien, unter Abwägung des Blutungsrisikos. Dabei variiert die individuelle Therapiedauer der TT (einige Tage bis drei Monate) und es werden bei

moderater Aussagesicherheit keine Vorteile einer TT über sechs Monate im Vergleich im Vergleich zu bis zu sechs Wochen gesehen.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einer systematischen Recherche nach Metaanalysen und RCT aus dem Jahr 2018, die bei Patient*innen mit Zustand nach PCI eine duale Therapie (orale Antikoagulation plus ein Thrombozytenaggregationshemmer) mit einer Tripel-Therapie (orale Antikoagulation plus zwei Thrombozytenaggregationshemmer) verglichen. Dabei wurden drei unverblindete RCT [227–229] und eine Metaanalyse [230] identifiziert. Weitere Studien zu den Wirkstoffen Apixaban und Edoxaban wurden erwartet. Unter Empfehlung 7-2 ergänzt ein Evidenzbericht zu Rivaroxaban in Kombination mit ASS aus dem Jahr 2019 die Information [200].

Zur Fragestellung der Dosierung und Therapiedauer einer kombinierten Therapie bei Indikation zur oralen Antikoagulation (duale (DT) oder Tripeltherapie (TT)) wurde zudem in 2023 eine systematische Aktualisierungsrecherche durchgeführt, wobei hier sechs Arbeiten berichtet werden [220,231–235]; siehe unter Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT) sowie Weiterführende Information: Betroffene mit Vorhofflimmern und PCI. Weitere Quellen sind dem Leitlinienreport zu entnehmen (n = 17 Einschlüsse gesamt zur Diskussion) [5].

Evidenzbeschreibung

Die Metaanalyse schloss neun Kohortenstudien (5 288 Patient*innen) und zwei RCT (WOEST und PIONEER AF-PCI) ein [230]. Die RE-DUAL-PCI-Studie (siehe unten) wurde außerhalb des Suchzeitraums der Metaanalyse publiziert. Die eingeschlossenen Kohortenstudien wurden als methodisch hochwertig bewertet. Schwere Blutungen traten unter einer Tripel-Therapie deutlich häufiger auf (RR 1,54 (95% KI 1,20; 1,98)), während kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtsterblichkeit (RR 0,98 (95% KI 0,68; 1,43)) oder der Herzinfarktrate (RR 0,85 (95% KI 0,67; 1,09)) berichtet wurde [230].

In den drei RCT erhielt die Kontrollgruppe eine Tripel-Therapie aus einem Vitamin-K-Antagonisten, einem P2Y12- Inhibitor und ASS, während die Interventionsgruppe eine duale Therapie aus oraler Antikoagulation und P2Y12- Inhibitor erhielt [227–229]. Es wurde im Jahr 2018 somit keine RCT identifiziert, welche die Kombination aus oraler Antikoagulation plus ASS untersuchte. Ein ergänzender Evidenzbericht aus dem Jahr 2019 (n = 1 RCT (n = 9 152 vs. n = 9 126 Betroffene)) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (2 x 2,5 mg pro Tag) und ASS gegen-über ASS in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) (Zulassung in Europa in 2018) wird unter Empfehlung 7-2 (Ta-belle 31) beschrieben [200].

In die Studie RE-DUAL-PCI (n = 2725, Nachbeobachtung 14 Monate) [227] und die Studie PIONEER-AF-PCI (n = 2124, Nachbeobachtung 12 Monate) [228] wurden nur Patient*innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und Zustand nach PCI eingeschlossen. In der WOEST-Studie (n = 573, Nachbeobachtung 12 Monate) [229] hatten etwa 70% der Patient*innen Vorhofflimmern, bei 30% bestand eine andere Indikation für die orale Antikoagulation (u. a. mechanischer Herzklappenersatz, Zustand nach Lungenarterienembolie, apikales Aneurysma). Der Anteil an Patient*innen mit stabiler KHK lag zwischen ca. 70% (WOEST) und 40% (PIONEER-AF-PCI).

Nur in der WOEST-Studie erhielten die Kontroll- und Interventionsgruppe die gleiche orale Antikoagulation, nämlich einen Vitamin-K-Antagonisten. In den beiden anderen Studien erhielt die Interventionsgruppe eine duale Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK/NOAK), bei PIONEER-AF-PCI mit Rivaroxaban 15 mg/Tag, bei RE-DUAL-PCI mit Dabigatran zweimal täglich 110 mg oder 150 mg [230].

Primärer Endpunkt waren in allen drei RCT schwere Blutungen [230]. Die Blutungshäufigkeit war unter der dualen Therapie zwischen ca. 30% (RE-DUAL-PCI) und 60% (WOEST) reduziert [230]. Die Risikoreduktion zwischen den RCT ist schwer vergleichbar, da sich die Definitionen für den Endpunkt „schwere Blutung“ unterscheiden [230].

Sekundärer Endpunkt war ein jeweils unterschiedlich definierter kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse [230]. Die WOEST-Studie und die Studie PIONEER-AF-PCI waren nicht ausreichend gewertet, um eine Nicht- Unterlegenheit der dualen Therapie bezüglich der kardiovaskulären Ereignisrate nachzuweisen [230]. Die Studie RE-DUAL-PCI erreichte eine ausreichende Power für den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit, wenn sie beide Dabigatran-Gruppen kombinierte [230]. Bei diesem Vergleich wurde eine sehr ähnliche Ereignisrate für den kombinierten Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall, systemischer

Embolie, Tod und ungeplanter invasiver Therapie berichtet (13,7% vs. 13,4%, HR 1,04 (95% KI 0,84; 1,29); $p = 0,005$) [230]. Durch das unverblindete Design ist der Endpunkt „ungeplante invasive Therapie“ einem hohen Verzerrungsrisiko ausgesetzt [230]. Ohne Einschluss ungeplanter invasiver Therapien konnte keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen werden (kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall, systemischer Embolie und Tod: 9,6% vs. 8,5%, HR 1,17 (95% KI 0,90; 1,53); $p = 0,11$) [230].

Zur Therapiedauer siehe auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT).

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht das deutlich geringere Blutungsrisikos bei der initialen dualen Therapie im Vergleich zur Tripel-Therapie als Vorteil. Gleichzeitig ist ihrer Einschätzung nach von einer ähnlichen kardiovaskulären Ereignis-rate auszugehen. Bei Patient*innen mit Zustand nach invasiver Therapie (elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI)), d. h. bei geringem thromboembolischen Risiko, empfiehlt die Leitliniengruppe deshalb die duale Therapie. Ein sehr hohes ischämisches Risiko spricht wegen der höheren Eintrittswahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses unter Abwägen des Blutungsrisikos für eine Tripel-Therapie für möglichst kurze Zeit.

Als P2Y12-Inhibitor wurde in der dualen Therapie fast ausschließlich Clopidogrel untersucht. In der WOEST-Studie wurde nur Clopidogrel eingesetzt und auch bei RE-DUAL-PCI und PIONEER AF-PCI erhielt die Mehrheit der Betroffenen Clopidogrel. Zu Ticagrelor liegen deshalb nur sehr wenig Daten vor (10% der Patient*innen bei RE-DUAL-PCI und 4% der Patient*innen bei PIONEER-AF-PCI), zu Prasugrel gibt es nahezu keine Daten aus randomisierten Studien (1% der Patient*innen bei PIONEER-AF-PCI). Bei Betroffenen ohne ASS in der Vormedikation sollte nach Einschätzung der Autor*innen der NVL während oder unmittelbar nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie eine Aufsättigung mit ASS erfolgen. Anschließend kann die duale Therapie nach aktueller Studienlage am ehesten mit der Kombination aus Clopidogrel plus Marcumar, Rivaroxaban oder Dabigatran fortgeführt werden.

Zur Frage, wie lange die kombinierte Therapie durchgeführt werden soll, diskutiert die Leitliniengruppe die ermittelte Evidenz, insbesondere auf die Population bzw. Risikokonstellation (s. auch Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT)). Als Standard nach invasiver Therapie wird eine duale Therapie (PCI) aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate gesehen. Zur Therapiedauer der Tripeltherapie (TT) bei einzelnen Betroffenen variieren die individuellen Empfehlungen stark innerhalb der all-gemein empfohlenen Dauer von ein bis drei Monaten. Zum Teil wird die TT auch nur begrenzt auf die periprozedurale Phase einige Tage bis ein Monat eingesetzt. Eine Verlängerung der TT auf drei bis sechs Monate wird international bei akutem Koronarsyndrom (ACS) und mittlerem bis geringem Blutungsrisiko als möglich beschrieben [233].

Für Details zu den entsprechenden Komorbiditäten verweist die Leitliniengruppe auf die entsprechenden weiter-führenden Leitlinien (vgl. auch Weiterführende Information).

Weiterführende Information: Evidenzbeschreibung zur Therapiedauer (DT, TT)

Tabelle 19 fasst die Hinweise aus der Literatur sowie der Leitliniengruppenarbeit zur Standardtherapiedauer einer dualen Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern sowie einer, je nach kardiovaskulärem bzw. Blutungsrisiko verlängerten beziehungsweise reduzierten Therapiedauer zusammen. Details zur Evidenz sind dem nachfolgenden Hintergrundtext zu entnehmen.

Tabelle 19: Therapiedauer der kombinierten Therapie aus oraler Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung

Therapiedauer	Einflussfaktoren (z. B. kardiovaskuläres Risiko, Blutungsrisiko, Komorbidität)
DT 12 Monate (Standard)	Betroffene mit einem hohen kardiovaskulären bzw. thromboembolischen Risiko nach invasiver Therapie (PCI) [220,233], bei sehr hohem kardiovaskulären und geringem Blutungsrisiko auch DT > 12 Monate möglich (langfristig) [220]
DT 1–6 Monate (verkürzt)	- Betroffene mit (sehr) hohem Blutungsrisiko [220,226] - Betroffene nach akutem Koronarsyndrom, wenn ASS bzw. Clopidogrel eingesetzt wird [226]
TT (einige Tag bis 3 Monate) (kurzzeitig)	Bei sehr hohem Risiko für (systemische) thromboembolische Ereignisse nach invasiven Verfahren, unter Abwägen des Blutungsrisikos (besondere Relevanz der Komorbiditäten Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und ein Alter ≥ 75 Jahre) [220,231,233,235], nach akutem Koronarsyndrom 6 Monate u. a. [220,226,231,233]

ASS = Acetylsalicylsäure; DT = duale Therapie mit einem oralen Antikoagulant und einem Thrombozytenaggregationshemmer; TT = Tripeltherapie aus einem oralen Antikoagulant und zwei Thrombozytenaggregationshemmern

Die systematische Übersichtsarbeit aus 2023 [231] (n = 5 Studien (n = 7 665 Betroffene (n = 3 843 DAPT < 3 Monate (bzw. ≤ 6 Wochen), n = 3 822 DAPT ≥ 3 Monate, jeweils + OAK (orales Antikoagulant)), mittleres Alter 72 Jahre; bei etwa 92% Indikation des OAK Vorhofflimmern, rund 47% erhielten ein DOAK (direktes orales Antikoagulant) zu Studienbeginn, darunter 81% Apixaban; etwa 51% mit ACS), WOEST, ISAR-TRIPLE, AUGUSTS, SAFE-A, MASTER-DAPT) verglich: den Einfluss der Dauer einer verkürzten gegenüber einer verlängerten dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) nach einer PCI oder bei ACS (mit oder ohne PCI), bei Patient*innen, die zusätzlich eine Indikation zu einer lebenslangen bzw. Langzeittherapie mit einem OAK (Vitamin-K-Antagonist (VKA) oder DOAK) aufweisen; wobei als Hintergrund eine möglichst gute Balance zwischen dem ischämischen und dem Blutungsrisiko angeführt wird – die Autor*innen schlussfolgern, dass eine verkürzte duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT bis zu sechs Wochen) bei Patient*innen unter PCI oder mit ACS und einer zusätzlichen Indikation für ein OAK mit einem statistisch signifikant geringerem Blutungsrisiko verbunden ist („major bleedings“ sowie „major and clinically relevant bleeding“; im Vergleich zu einer DAPT ≥ 3 Monate), wobei kein Unterschied in Bezug auf ischämische Endpunkte beschrieben wird (hohe Evidenzsicherheit (++++), Tabelle 35) [231].

Ergänzend leiten sie als Hypothese aus einer Netzwerkmetaanalyse ab, dass eine Beschränkung der DAPT auf die periprozedurale Phase bzw. die Phase im Krankenhaus, möglicherweise das Blutungsrisiko ebenfalls reduziert, bei einem Hinweis darauf, dass das Risiko für ischämische Ereignisse vergleichbar ist zur verkürzten (4–6 Wochen) oder verlängerten (≥ 3 Monate) DAPT bei gleichzeitiger OAK-Indikation – höchste Wahrscheinlichkeit zur Vorbeugung von Blutungen („major and non-major“): 97,1% vs. 2,5% vs. 0,4%, Blutungen („major“): 92,0% vs. 6,9% vs. 1,1% sowie den kombinierten Endpunkt (MACE): 58,4% vs. 18,4% vs. 23,2%; kombinierter Blutungsendpoint (MCRB): DAPT peri-prozedural vs. verlängert (≥ 3 Monate) OR 0,46 (95% KI 0,25; 0,77), hohes Vertrauen in die Evidenz (++++); DAPT periprozedural vs. kurzzeitig (4–6 Wochen) OR 0,53 (95% KI 0,22; 1,02), moderates Vertrauen in die Evidenz (+++); Ergebnisse für den Endpunkt „major bleeding“ vergleichbar (vgl. separate Evidenztabelle) [5]) [231].

Ergänzend berichtet wird eine RCT, welche Patient*innen mit ACS nach PCI und hohem Blutungsrisiko betrachtete (MASTER DAPT) – die primären Ergebnisse dieser Studie sind in der eingeschlossenen SR enthalten, daher wurden die Publikationen nicht gesondert aufbereitet.

Die beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2019 untersuchten eine kurzzeitige Tripeltherapie (TT ≤ 6 Wochen) mit einem oralen Antikoagulant (OAK, zumeist Warfarin) gegenüber einer längeren Dauer der TT von sechs bis 12 Monaten bei Patient*innen, die eine PCI erhielten (n = 3 RCT (n = 1 883 Patient*innen, mittleres Alter 70–74 Jahre, Indikation der OAK Vorhofflimmern bei 69–100%, Indexereignis ACS bei 27–50% der Betroffenen, stabile KHK bei 49–72%; Clopidogrel 96–100%, Ticagrelor bei 2,5–2,6%, Prasugrel bei 0,6–0,9%)) – sie schlussfolgern, dass eine TT ≤ 6 Wochen (DAPT+OAK, Ergebnisse für Warfarin) nach PCI mit ähnlichen Ergebnissen für die Endpunkte Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombosen und Blutungen, die durch Herzinfarkt induzierte Thrombolyse einhergehen, bei gesenkten Raten des kombinierten Endpunktes (MACE) sowie kardialer und Gesamtsterblichkeit sowie Blutungen (moderate Evidenzsicherheit (+++), Tabelle 36), wobei Subgruppenanalysen annehmen lassen, dass eine sechsmonatige TT keinen Vorteil gegenüber einer TT ≤ 6 Wochen aufweist und eine TT über sechs

Monate hinaus ein Schadenspotential hat; Limitationen sind zu beachten [232]; sowie die Sicherheit und Effektivität unterschiedlicher antithromboembolischer Therapieregime bei Patient*innen mit Vorhofflimmern und PCI, wobei der Schwerpunkt auf der qualitativen Zusammenfassung und Darstellung von Leitlinienempfehlungen lag [233].

Die ergänzend betrachteten Publikationen aus RCT werden hier nicht berichtet.

Weiterführende Information: Betroffene mit Vorhofflimmern und PCI

Vorhofflimmern als Komorbidität ist eine häufige Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK). Etwa 15% der Patient*innen mit Vorhofflimmern (AF) weisen in der Anamnese einen Herzinfarkt auf, etwa 5 bis 15% einen Stenose-einsatz und etwa 18 bis 47% eine koronare Herzkrankheit, was auf einen zukünftigen Bedarf einer PCI sowie eine längerfristige Therapie mit OAK hindeutet [233]. Bei Betroffenen mit Vorhofflimmern und PCI sowie Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) wurden in internationalen Leitlinienempfehlungen personalisierte Strategien zur anti-thrombozytären Therapie entwickelt, wobei eine fortschreitenden Reduktion der antithrombotischen Therapieintensität allgemein empfohlen wird – ein initialer Zeitraum einer Tripeltherapie (TT), gefolgt von einem Zeitraum einer dualen Therapie (DT mit OAK + Thrombozytenaggregationshemmer), gefolgt von einem Zeitraum einer Monotherapie mit OAK (allein ± einem Thrombozytenaggregationshemmer, falls erforderlich) (Tabelle 20) [220].

Dabei variieren die Leitlinien in den Empfehlungen zur Dauer der einzelnen Zeiträume, u. a. auf Grund der betrachteten Population, individueller Therapieregime sowie des Zeitraums der Veröffentlichung – dynamische Entwicklung durch aktuelle Publikationen der betrachteten RCT [220]. Aus Registerdaten geht hervor, dass etwa 66% (n = 1 079) der Patient*innen mit Vorhofflimmern, die nach PCI aus dem Krankenhaus entlassen wurden, eine duale Therapie mit einem Antikoagulans und einem Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, rund 26% (n = 425) eine Tripel Therapie, etwa 5,5% (n = 90) eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT) sowie rund 2% (n = 37) eine Monotherapie [234]. Hierbei ist anzumerken, dass etwa 17% der Betroffenen bereits vor der PCI einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie 57% der Betroffenen ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) aufwiesen [234]. Die Empfehlung zur Dauer der Kombinationstherapie variierte zwischen einem und 12 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus (bei einer medianen Aufenthaltsdauer nach PCI von 2 Tagen (Range 1–5 Tage)) – wobei am häufigsten eine Dauer über sechs (duale Therapie bei etwa 33%, Tripeltherapie bei etwa 10%) oder 12 Monate (duale Therapie bei etwa 31%, Tripeltherapie bei etwa 14%) empfohlen wurde [234]. Die Autor*innen geben an, dass am häufigsten eine sechsmonatige duale Kombinationstherapie aus oralem Antikoagulans (OAK) und Clopidogrel empfohlen wurde sowie eine duale oder Tripeltherapie über 12 Monate häufiger bei ACS empfohlen wurde, im Vergleich zur elektiven PCI (DT 40,1% vs. 23,6% p < 0,001; TT 19,8% vs. 9,1% p < 0,01) [234]. Als Begleitmedikation erhielten etwa 46% (n = 760) der Betroffenen Protonenpumpenhemmer [234]. Zu beachten ist ein möglicher Selektionsbias, wobei die Patient*innen 51 deutschen Krankenhäusern entstammten [234].

Eine weitere Arbeit gibt an, dass zwischen 2013 und 2018 in der entsprechenden Population (in der periprozeduralen Therapiezeit) die Prävalenz einer Komorbidität wie Dyslipidämie, chronische Herzinsuffizienz sowie Nieren- oder Leberkrankheit signifikant anstieg (jeweils p < 0,001) sowie die Prävalenz von Herzinfarkten, intrakranialen sowie gastrointestinalen Blutungen über die Jahre bei den Betroffenen abnahm [235]. Betroffene mit hohem Risiko für systemische Thromboembolien (n = 3 486 im Jahr 2013 vs. n = 4 641 im Jahr 2018) erhielten am häufigsten eine duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT; 71% (n = 2 489) im Jahr 2013 vs. 49% (n = 2 254) im Jahr 2018, p < 0,001); im Jahr 2018 gefolgt von einer Tripeltherapie mit DOAK (TT 1% (n = 38) im Jahr 2013 vs. 41% (n = 1 904) im Jahr 2018, p < 0,001), die einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (im Jahr 2013 noch bei 25%) [235]. Betroffene mit einem hohen Blutungsrisiko (n = 3 132 im Jahr 2013 vs. n = 4 310 im Jahr 2018) erhielten am häufigsten eine DAPT (70% (n = 2 207) im Jahr 2013 vs. 48% (n = 2 091) im Jahr 2018, p < 0,001); im Jahr 2018 gefolgt von einer TT mit DOAK (1% (n = 36) im Jahr 2013 vs. 41% (n = 1 778) im Jahr 2018, p < 0,001), die ebenfalls einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (im Jahr 2013 noch bei 26%) [235].

Einflussfaktoren für die Bevorzugung einer dualen Therapie (DAPT) gegenüber einer TT waren hier: weibliches Geschlecht, pAVK, Herzinfarkt, Dyslipidämien, Nierenkrankheit sowie intrakranielle Blutungen in der Anamnese, wobei letztere den stärksten Effektschätzer aufwiesen (OR 0,375 (95% KI 0,170; 0,827)) [235]. Einflussfaktoren für die bevorzugte TT gegenüber einer DAPT waren ein Alter von 75 Jahren und älter (stärkster Effektschätzer, OR 1,890 (95% KI 1,576; 2,267)), ein Alter zwischen 65 und 74 Jahren, chronische Herzinsuffizienz, ein CHA2DS2- VASc Scores ≥2, Bluthochdruck sowie systemische thromboembolische Ereignisse in der Anamnese [235]. Es wird angegeben, dass Clopidogrel unter den P2Y12-Hemmern die häufigste Wahl war, bei steigenden Verordnungen von Ticagrelor über die Zeit (Daten

nicht gezeigt, Supplement verfügbar) sowie unter den DOAK Rivaroxaban und Apixaban am häufigsten verordnet wurden (Supplement) [235]. Zusätzlich zur steigenden Verordnung von DOAK über die Zeit, geben die Autor*innen an, dass die Patient*innen im Jahr 2018 am häufigsten DOAK in reduzierter Dosis erhielten (im Jahr 2013: n = 23 (57%) vs. im Jahr 2018: n = 1 744 (81%), $p < 0,001$ gegenüber der regulären Dosis: im Jahr 2013: n = 17 (42%) vs. im Jahr 2018: n = 398 (19%)) [235].

Für weitere Details wird auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen.

7.2.3 Zustand nach akutem Koronarsyndrom

Die Leitliniengruppe hat sich darauf verständigt, keine spezifischen Empfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung beim akuten Koronarsyndrom zu formulieren, da der Fokus der NVL auf der chronischen KHK liegt. Zum akuten Koronarsyndrom sind Empfehlungen u. a. der European Society of Cardiology (ESC) verfügbar (ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes).

Referenzen aus Leitlinien

188. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145):387–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017552>.
189. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina; 2011 (NICE Clinical Guideline; 126). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-pdf-183176605>.
190. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324(7329):71–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>.
191. 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(9678):1849–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482214>.
192. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [cited: 2019-02-20]. http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
193. Tan BE-X, Wong PY, Baibhav B, et al. Clopidogrel Vs Aspirin Monotherapy Following Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current problems in cardiology* 2023; 48(8):101174. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35341798>.
194. Gagnano F, Cao D, Pirondini L, et al. P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. *Journal of the American College of Cardiology* 2023; 82(2):89–105. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37407118>.
195. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10235):1487–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386592>.
196. Yuan J, Xu GM, Ding J. Aspirin Versus Clopidogrel Monotherapy for the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in therapy* 2019; 36(8):2062–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154631>.
197. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation* 2023; 147(2):108–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36342475>.
198. Rhee T-M, Bae J-W, Park KW, et al. Aspirin vs Clopidogrel for Long-term Maintenance After Coronary Stenting in Patients With Diabetes: A Post Hoc Analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA cardiology* 2023; 8(6):535–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37043192>.
199. Koo B-K, Kang J, Park KW, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): An investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet (London, England)* 2021; 397(10293):2487–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01063-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34010616>.
200. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease [ID1397]. Committee Papers. 2019 [cited: 2023-07-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607/evidence/committee-papers-pdf-6955673437>.

201. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352(3):238–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659723>.
202. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4):231–41. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475806>.
203. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PloS one* 2016; 11(8):e0160046. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490468>.
204. Garegnani L, Escobar Liquitay CM, Puga-Tejada M, et al. Proton pump inhibitors for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers and dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022(5):357. DOI: 10.1002/14651858.CD014585.
205. Mo C, Sun G, Lu M-L, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17):5382–92. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5382. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25954113>.
206. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152(4):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.031. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28257716>.
207. Rostom A, Dube C, Wells GA, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 2021(10):195. DOI: 10.1002/14651858.CD002296. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002296>.
208. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347(13):969–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324552>.
209. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687144>.
210. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1):9–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755280>.
211. Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12):CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240976>.
212. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102(6):624–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931801>.
213. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104(5):539–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11479250>.
214. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101(6):590–3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673248>.
215. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S2e-Leitlinie Neue Thrombozyten- Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis: Registernummer 053-041, Version 2021-06. 2019 [cited: 2023-07- 24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
216. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport zur Dauer einer dualen Plättchenhemmung nach beschichteten Stents: Version 2019-08. 2019 [cited: 2023-07-24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
217. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration — Recommendations. 2019 Mar (CADTH Optimal Use Reports).
218. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration — Project Protocol. 2018 Feb (CADTH Optimal Use Reports).
219. Costa F, Montalto C, Branca M, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: A meta-analysis of randomized trials. *European heart journal* 2023; 44(11):954–68. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477292>.
220. Marquis-Gravel G, Mehta SR, Valgimigli M, et al. A Critical Comparison of Canadian and International Guidelines Recommendations for Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *The Canadian journal of cardiology* 2020; 36(8):1298–307. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.12.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32553812>.

221. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor beim akuten Koronarsyndrom. Rapid Report. Auftrag A21-41. Version 1.0. 2023 (IQWiG-Berichte; 1504) [cited: 2023-07-04]. <https://www.iqwig.de/projekte/a21-41.html>.
222. Sachdeva A, Mutyala R, Mantri N, et al. P2Y12 Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: A Real-World, Community-Based Comparison of Ischemic and Bleeding Outcomes. *Journal of interventional cardiology* 2023; 2023:1147352. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00040-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37251366>.
223. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), 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(25):3366–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967851>.
224. 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(24):2159–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520250>.
225. Saito S, Isshiki T, Kimura T, et al. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *Circ J* 2014; 78(7):1684–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759796>.
226. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport Triple-Therapie nach akutem koronarem Syndrom bei gleichzeitiger Notwendigkeit einer Antikoagulations-Behandlung: Version 2021-06. 2019 [cited: 2023-07-24]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041>.
227. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16):1513–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1708454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844193>.
228. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959713>.
229. 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(9872):1107–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415013>.
230. Agarwal N, Jain A, Mahmoud AN, et al. Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med* 2017; 130(11):1280–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.057. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460853>.
231. Montalto C, Costa F, Leonardi S, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in patients with indication to oral anticoagulant therapy. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2023; 9(3):220–30. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36427063>.
232. Shah R, Khan SA, Khan B, et al. Short-term versus long-term triple antithrombotic therapy for patients with coronary stents and requiring oral anticoagulation: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Coronary artery disease* 2019; 30(2):116–23. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000690. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589646>.
233. Mishra A, Singh M, Acker WW, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2019; 74(2):82–90. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31306367>.
234. Zeymer U, Toelg R, Wienbergen H, et al. Current status of antithrombotic therapy and in-hospital outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention in Germany. *Herz* 2023; 48(2):134–40. DOI: 10.1007/s00059-022-05099-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35243515>.
235. Kwon S, Jung JH, Choi EK, et al. Impact of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on the Change of Antithrombotic Regimens in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean circulation journal* 2021; 51(5):409–22. DOI: 10.4070/kcj.2020.0407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33764010>.

7.3 Lipidsenker

7.3.1 Statine

Empfehlung

7-8 | e | bestätigt 2024

Allen Patient*innen mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.



Rationale

Es liegt Evidenz moderater Aussagesicherheit vor, dass Statine bei KHK kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit in klinisch relevantem Maß reduzieren bei geringem Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Die Leitliniengruppe bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie als deutlich positiv. Zudem besteht eine lang-jährige klinische Erfahrung bei unselektierten Patient*innen. Kritische Nebenwirkungen sind nach Einschätzung der Leitliniengruppe sehr selten und durch engmaschiges Monitoring erfassbar. Dies bestätigt der häufige Einsatz der Statine in der Versorgungspraxis. Die eindeutige Nutzen-Schadenabwägung sowie der als klinisch relevant eingeschätzte Effekt auf die Sterblichkeit begründen den starken Empfehlungsgrad. Zur Lipidsenkung stehen dabei zwei verschiedene Strategien zur Verfügung (vgl. Empfehlung 7-12 und 7-18).

Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten in 2018 ergab einen systematischen Evidenzbericht (Endpunkt Gesamtsterblichkeit: 15 RCT, n = 60 166 Betroffene) [236]. Ergänzend wurden weitere Analysen heran-gezogen, die auf Individualdaten basieren (im Jahr 2005: 14 RCT, n = 90 056 [237]; im Jahr 2010: 21 RCT, n = 170 000 [238]). Ein ergänzender Evidenzbericht aus dem Jahr 2023 wird u. a. unter Empfehlung 7-10 beschrieben [239].

Evidenzbeschreibung

Effektivität: Der systematische Evidenzbericht wies eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit für Patient*innen mit kardiovaskulärer Grunderkrankung aus: bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von etwa vier Jahren lag die Sterblichkeit bei 9,9% im Statin-Arm vs. 11,4% im Placebo-Arm, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 13% (95% KI 0,83; 0,91) bzw. 15 verhinderten Todesfällen pro 1 000 behandelter Patient*innen (10 weniger bis 19 weniger) [236]. Die Reduktion der Gesamtsterblichkeit wurde hauptsächlich durch eine Verminderung der kardiovaskulären Sterblichkeit erreicht [236]. Das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Herzinfarkt wurde um 30% reduziert (95% KI 0,66; 0,75), entsprechend 22 verhinderten Herzinfarkten (19 weniger bis 25 weniger) pro 1 000 Patient*innen (Ereignisrate von 5,1% im Statin-Arm vs. 7,3% im Placebo-Arm) [236]. Das relative Risiko für einen Schlaganfall nahm um 22% ab (95% KI 0,72; 0,84), entsprechend 11 verhinderten Schlaganfällen (8 weniger bis 14 weniger) pro 1 000 Patient*innen (Ereignisrate von 4,0% im Statin-Arm vs. 5,2% im Placebo-Arm). [236]. Der klinisch relevante Nutzen im Rahmen der Wirksamkeit wurde auch in einer Analyse aus dem Jahr 2023 bestätigt, in der allerdings Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag ausgeschlossen wurden (hohe Evidenzsicherheit (++++); vgl. Empfehlung 7-10) [239].

Die Ergebnisse der beiden Analysen sind nur eingeschränkt vergleichbar. Der Evidenzbericht schloss nur RCT mit kardiovaskulär vorerkrankten Patient*innen ein [236]. In der Individualdatenanalyse aus dem Jahr 2005 machten kardiovaskulär erkrankte Patient*innen dagegen 62% der Studienpopulation aus [237], 2010 sogar nur noch 46% [238]. Ohne eine Subgruppenanalyse ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse deshalb erschwert. Allerdings errechnete die Individualdatenanalyse für mehrere Endpunkte, wie viele Ereignisse pro 1 000 Patient*innen mit KHK über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren verhindert werden [237]. Dabei wurde der Effekt der Primärstudien gewichtet in Abhängigkeit von der absoluten LDL-Differenz, die in der jeweiligen Studie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach einem Jahr erreicht wurde und hieraus für jeden Endpunkt die durchschnittliche relative Risikoreduktion pro 1 mmol/L (39 mg/dL) LDL-Senkung errechnet [237]. Bezogen auf die kardiale Sterblichkeit gelangte die Individualdatenanalyse zu einer sehr ähnlichen Einschätzung wie der Evidenzbericht: über einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren werden dort pro 1 mmol/L LDL-Senkung 14 kardiale Todesfälle pro 1

000 Patient*innen verhindert [237]. Für den kombinierten Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) wurde eine relative Risikoreduktion von ca. 20% pro 1 mmol/L LDL-Senkung ermittelt, entsprechend 48 verhinderten kardiovaskulären Ereignisse pro 1 000 Patient*innen mit KHK über einen Zeitraum von 5 Jahren [237].

Sicherheit: Ein im Rahmen der themenübergreifenden Recherche im Jahr 2023 ermittelter Evidenzbericht schloss Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen aus und ermittelte im Vergleich der Sicherheitsparameter der Statine zu Placebo klinisch unauffällige Ergebnisse (vgl. Tabelle 37) [239].

In den Analysen aus dem Jahr 2014 (in denen Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag enthalten waren) wurde unter einer Statintherapie eine durchschnittliche HbA1c-Erhöhung von 0,3%/Jahr und ein vermehrtes Neuauftreten von Diabetes mellitus dokumentiert [236]. Der ursächliche Zusammenhang ist noch unklar. Die Metaanalyse berichtete eine Inzidenzrate von 4,7% im Statinarm vs. 4,3% im Placeboarm [236]. Dies entspricht 40 zusätzlichen Diabetes-Fällen (10 mehr bis 70 mehr) unter Statintherapie pro 10 000 Patient*innen [236].

Die Individualdatenanalyse ergab, unter Einbezug einer Studie zur Sekundärprävention mit 4 731 Patient*innen mit Zustand nach Schlaganfall, ein relativ erhöhtes Risiko von 21% pro 1 mmol/L LDL-Senkung für das Auftreten hämorrhagischer Schlaganfälle (95% KI 1,05; 1,41) [238]. Die absolute Risikoerhöhung ist auch hier von dem Ausgangsrisiko des Patienten/ der Patientin abhängig. Für Patient*innen ohne bekannte zerebrovaskuläre Krankheiten geht diese Analyse von einigen wenigen zusätzlichen hämorrhagischen Schlaganfällen pro 10 000 Patient*innen aus [238].

Rhabdomyolysen unter Statintherapie sind sehr selten (Statine vs. Placebo: n = 33/51 554 (0,1%) vs. n = 15/51 466 (0,0%); OR 2,12 (95% KI 1,20; 3,73), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), moderate Evidenzsicherheit (+++)) [239]. Unter ca. 130 000 Patient*innen traten in einer Individualdatenanalyse während einer medianen Nachbeobachtung von 4,8 Jahren 14 Rhabdomyolysen unter Statintherapie und neun Rhabdomyolysen unter Placebo auf [238]. Dies entspricht einer zusätzlichen Rhabdomyolyse pro 10 000 Patient*innen über eine fünfjährige Statintherapie [238].

Muskelbeschwerden unter Statintherapie traten zumeist ohne oder nur mit einer geringfügigen Erhöhung der Kreatinkinase (CK) auf, wobei im Vergleich zur Placebo-Gruppe die Unterschiede in der Literatur aus 2023 für Statine insgesamt als klinisch unauffällig bewertet wurden (Muskelschmerzen (allgemein), Statine vs. Placebo: n = 13 928/ 51 554 (27,0%) vs. 13 595/51 466 (26,4%); RR 1,02 (95% KI 1,01; 1,04), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), hohe Evidenzsicherheit (++++) [239]; vgl. Tabelle 37).

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Das positive Nutzen/Risiko-Verhältnis sowie die gute Verträglichkeit der Statine insgesamt begründen den starken Empfehlungsgrad zur Sekundärprävention bei Betroffenen mit KHK. Zudem bestehen langzeitige Erfahrungen in der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt werden Statine unter gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland häufig verordnet und stellen unter den lipidsenkenden Wirkstoffen die am meisten verordneten Wirkstoffe zur Therapie von Lipidstoffwechselstörungen allgemein dar (in 2021 bei 3,05 Mrd. definierten Tagesdosen (DDD); im Vergleich zu 2020 (2,79 Mrd. DDD) mit einem etwa 10%igen Anstieg) [240].

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung (vgl. Empfehlung 7-12 und Empfehlung 7-13). Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht vollständige Übereinstimmung, dass alle Betroffenen mit KHK von einer Statintherapie profitieren und entsprechend behandelt werden sollen.

Empfehlung

7-9 | e | betätigt 2024

Bei Nebenwirkungen unter Statinen soll durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.



Rationale

Treten unerwünschte Wirkungen unter Statinen auf, die insgesamt als sehr selten eingeschätzt werden, so sind eine Dosisreduktion oder die Umsetzung auf ein anderes Statin Alternativen, die das Fortführen der Statintherapie ermöglichen. Die Leitliniengruppe sieht den Stellenwert der Statintherapie als so relevant an, dass diese Optionen im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung geprüft werden sollen, bevor andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Ergänzend sieht die Leitliniengruppe eine 4–6wöchigen Statinpause als Möglichkeit an, um sicherzustellen, dass die Symptomatik auf das Statin zurückzuführen ist oder um kurzzeitigen Wechselwirkungen mit einer anderen bspw. Akutmedikation entgegenzuwirken. Insbesondere in Bezug auf Muskelschmerzen vermutet die Leitliniengruppe einen starken Nocebo-Effekt, da die verblindeten Vergleiche keine Unterschiede zu Placebo auswiesen (hohe Aussagesicherheit). In einem Wechsel des Wirkstoffs bzw. einer Reduktion der Statin-Dosis sieht die Leitliniengruppe die Möglichkeit, eine wirksame Therapie fortzuführen, dies begründet den starken Empfehlungsgrad. Die empfohlenen Strategien werden auch durch internationale Empfehlungen gestützt.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf den Recherchen zur Vorauflage der NVL sowie auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Neue systematische Recherchen wurden an dieser Stelle als nicht notwendig erachtet. Zur Übersicht verweist die Leitliniengruppe zudem auf Empfehlung 7-16.

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Unerwünschte Wirkungen unter Statinen werden durch die Leitliniengruppe als selten bewertet (vgl. auch Empfehlung 7-1). Muskuläre Beschwerden sind die Hauptursache, dass eine Fortsetzung der Statin-Therapie nicht bzw. nicht in der angestrebten Dosis möglich ist (siehe oben). Ein Consensus-Statement der ESC/EAS vertritt hier einen klinischen Diagnosealgorithmus, welcher die Höhe der Kreatinkinase-Werte und die zeitliche Assoziation der Beschwerden mit der Statin-Therapie berücksichtigt [241]. Der Feststellung muskulärer Beschwerden unklarer Ursache folgt dabei zunächst ein Pausieren des Statins von zwei bis sechs Wochen und anschließend ein Wechsel auf ein anderes Statin [241]. Ein Zusammenhang der muskulären Beschwerden mit der Statin-Therapie wird angenommen, wenn Patient*innen drei verschiedene Statine nicht tolerieren bzw. wenn muskuläre Beschwerden bei einer klinisch relevanten Erhöhung der Kreatinkinase unter zwei verschiedenen Statinen auftreten [241].

Statine werden nach der Stärke ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-Senkung in drei Gruppen eingeteilt (modifiziert nach [242]) (siehe Tabelle 21). In einem neueren Evidenzbericht aus 2023 erfolgt die Klassifikation der Intensität sowie der LDL-Cholesterin-Senkung, u. a. auf Grund der Berücksichtigung von Betroffenen mit und ohne bestehende kardiovaskuläre Krankheit, etwas anders (u. a. LDL-Cholesterin-Senkung bei geringer Intensität von 20–30%; bei mittlerer Intensität von 31–40% sowie bei hoher Intensität von > 40%) – dies ist bei der Anwendung der Evidenz u. a. in Bezug auf die Übertragbarkeit zu beachten [239].

Tabelle 21: Übersicht Statindosierungen

Intensität	Statin und Dosierung	Relative LDL-Reduktion
Niedrig	Lovastatin 20 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg	< 30%
Moderat	Atorvastatin 10–20 mg* Rosuvastatin 5–10 mg Simvastatin 20–40 mg* Pravastatin 40–80 mg* Lovastatin 40 mg	30–49%
Hoch	Atorvastatin 40–80 mg* Rosuvastatin 20–40 mg**	≥ 50%
* in Placebo-kontrollierten Studien an Patient*innen mit KHK untersucht [243]		
** in der Sekundärprävention nur bei Patient*innen mit KHK und Herzinsuffizienz untersucht, siehe unten		

Eine Arbeit weist aus, dass bei jedem Statin eine Verdopplung seiner Dosis zu einer zusätzlichen LDL-Senkung von etwa 5–6% führt [244]. Während Atorvastatin 20 mg beispielsweise den LDL-Wert um 43% senkt, erreichte eine Steigerung auf Atorvastatin 80 mg eine LDL-Senkung um 55% [244]. Die Höhe der prozentualen LDL-Senkung wird dabei als unabhängig von den LDL-Ausgangswerten beschrieben [244]. Die gleiche Statindosis führte zu einer umso größeren absoluten LDL-Senkung, je höher der LDL-Ausgangswert war [244].

Neben der LDL-Senkung wirken sich Statine nach der Leitliniengruppe auch auf andere Lipidparameter aus. Statine steigerten beispielsweise den HDL-Wert um durchschnittlich 0,07 mmol/L ohne nachweisbaren Zusammenhang zur Dosierung [244]. Zudem wurde ein Abfallen der Triglyceridspiegel in der Literatur beschrieben [244]; ebenso eine verbesserte stickstoffmonoxidabhängige Endothelfunktion und antioxidative sowie antiinflammatorische Effekte [245].

Für Statine sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beschrieben, die in erster Linie über Cytochrom P-450, aber auch über Glykoprotein P-gp vermittelt sind [246]. Diese Wechselwirkungen sind bei einer Dosisanpassung/-einstellung und der Wahl des Statins zu beachten. Beispielsweise gelten 20 mg als maximale Dosierung von Simvastatin, wenn eine Komedikation mit Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin oder bestimmten Antibiotika vorliegt [246]. Besondere Vorsicht ist darüber hinaus bei der Medikation von Patient*innen mit HIV-Infektion/ AIDS-Erkrankung bzw. bei Menschen mit Präexpositionsprophylaxe (PrEP) geboten [246].

*Weiterführende Information: Besondere Patient*innengruppen*

Frauen: Die Leitliniengruppe weist daraufhin, dass der Anteil an Frauen in Studien zur Statintherapie im Vergleich zu Männern sehr gering ist. In Primärstudien werden dadurch oftmals keine statistisch signifikanten Effekte der Statintherapie in dieser Subgruppe berichtet. Für die Gesamtsterblichkeit wären Angaben bei Männern und Frauen oft möglich, die Leitliniengruppe sieht hier einen ähnlichen klinisch relevanten Effekt. Bei kombinierten Endpunkten (bspw. kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) weist die Leitliniengruppe auf Unterschiede in Abhängigkeit von dem kardiovaskulären Risiko hin: bei bekannter kardiovaskulärer Krankheit oder einem 5-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse > 20% hatten Statine bei Frauen und Männern einen ähnlichen Effekt auf die Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse; ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung wird ein etwas geringerer protektiver Effekt für Frauen im Vergleich zu Männern berichtet [243].

Hohes Lebensalter: Eine Analyse berichtete eine altersunabhängige relative Risikoreduktion für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) [238]. Da bei Patient*innen höheren Alters das Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse besonders hoch ist, sind laut Leitliniengruppe entsprechend hohe absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Allerdings ist im Einzelfall abzuwägen, wie weit die Prognose durch die Progression der Krankheit bestimmt ist. Je stärker bei einem Patient*innen nicht-kardiovaskuläre Krankheiten im Vordergrund stehen, desto geringer ist der für ihn zu erwartende Vorteil.

Betroffene mit Nierenkrankheit: auch Patient*innen mit einer Nierenkrankheit sind in Studien zu Statinen selten. In einer Analyse (28 RCT, 183 419 Studienteilnehmer*innen) hatten 3% der Patient*innen eine GFR < 30 ml/min ohne Notwendigkeit zur Dialyse, weitere 4% waren dialysepflichtig [247]. Die Studienteilnehmer*innen waren durch die Ausschlusskriterien der Primärstudien stark vorselektioniert: Nur 16% der Studienteilnehmer*innen mit einer GFR < 30 ml/min hatten eine bekannte KHK [247]. Subgruppenanalysen ergaben – bei geringen Ereigniszahlen – keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte für Patient*innen mit einer GFR < 30 ml/min [247]. Auch Trendanalysen wiesen mit zunehmender Nierenkrankheit geringere proportionale Effekte auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse aus (KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall) mit Ausnahme der koronaren invasiven Therapie [247].

Empfehlung

7-10 | e | neu 2024

Simvastatin soll nicht in einer Dosierung von 80 mg pro Tag eingesetzt werden.



Rationale

Der Einsatz von Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag bei KHK ist in der Versorgungspraxis nicht mehr üblich, da aus der langzeitigen klinischen Erfahrung das

Risiko entzündlicher Muskelerkrankung (Myopathie) sowie weiterer Symptomatik in Bezug auf die Muskulatur die Nutzen/Risiko-Abwägung sowie die Therapietreue (Adhärenz) relevant beeinträchtigen. Zudem sind Therapiealternativen bei KHK vorhanden. Eine Leitlinie des NICE bestätigt diese Empfehlung und weist in dem zugehörigen Evidenzbericht darauf hin, dass Studien zu Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen ausgeschlossen wurden. Die Leitliniengruppe sieht eine Versorgungsrelevanz und formuliert daher unter Abwägung der belegten UAW und Abbruchraten und Simvastatin 80 mg und den verfügbaren Alternativen eine starke Negativempfehlung.

Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf einem in der themenübergreifenden Recherche identifizierten Evidenzbericht [239] so-wie auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Indirekt wurde auch die Evidenz zur Wirksamkeit der Statin-therapie herangezogen. Ergänzende systematische Recherchen wurden an dieser Stelle als nicht notwendig erachtet und die Versorgungsrelevanz der Empfehlung herausgestellt.

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Statine haben einen hohen Stellenwert in der Sekundärprävention bei allen Patient*innen mit KHK. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt (vgl. Empfehlung 7-1). Simvastatin hat in der Versorgung eine hohe Relevanz; mit diesem Wirkstoff besteht die längste Erfahrung in der Wirkstoffklasse der Statine. Das erhöhte Risiko unerwünschter Wirkungen mit gesteigerter Dosierung ist aus klinischen Studien bekannt und findet in der Therapieplanung Berücksichtigung (vgl. Empfehlung 7-2). Simvastatindosierungen von 80 mg pro Tag sind heute nicht mehr üblich, u. a. auf Grund geeigneter alternativer Therapieoptionen und der klinischen Erfahrung einer mangelnden Therapietreue durch mögliche unerwünschte Wirkungen.

Die im Rahmen der themenübergreifenden Recherche ermittelte aggregierte Evidenz schloss Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg aus den Metaanalysen aus und ermittelte im Vergleich der Sicherheitsparameter der Statine zu Placebo klinisch unauffällige Ergebnisse (s. Tabelle 37), gegenüber einem klinisch relevanten Nutzen im Rahmen der Wirksamkeit, insbesondere in Bezug auf die Reduktion von Todesfällen gesamt (geringe Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,89 (95% KI 0,84; 0,94); n = 13 RCT (n = 50 425 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); mittlere Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,85 (95% KI 0,80; 0,90); n = 9 RCT (n = 43 021 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); hohe Intensität der Statine vs. Placebo: RR 0,91 (95% KI 0,83; 0,99); n = 8 RCT (n = 43 371 Teilnehmende); hohe Evidenzsicherheit (++++); vgl. auch Empfehlung 7-1) [239].

Auf Grund des, nach Einschätzung der Leitliniengruppe, breiten Einsatzes von Simvastatin in der Versorgung, der über die Jahre durch die Verfügbarkeit weiterer Statine abnahm (vgl. auch [240]; u. a. verordnete Tagesdosen von Simvastatin in 2021 gesamt (ohne Zuordnung der genauen Indikation) bei 1 001 DDD und einer Abnahme gegen-über 2020 von 8,3%), sowie der Relevanz der Statine in der Sekundärprävention einer chronischen KHK spricht die Leitliniengruppe die Negativempfehlung für eine Dosierung von Simvastatin 80 mg pro Tag aus.

Patient*innen mit systolischer Herzinsuffizienz ischämischer Genese

Empfehlung	
7-11 e betätigt 2024 Bei Auftreten einer Herzinsuffizienz sollte bei Patient*innen mit KHK eine Statin-Behandlung fortgeführt werden, vor allem in zeitlicher Nähe zu akuten koronaren Ereignissen.	

Rationale

Die vorliegende Evidenz weist keine Prognoseverbesserung durch Statine bei Patient*innen mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz aus (niedrige Aussagesicherheit). Nach Einschätzung der Leitliniengruppe ist nicht ausreichend untersucht, wie sich die Beendigung einer etablierten Statintherapie auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Auf Grund des potenziell erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse empfehlen

sie deshalb bei guter Verträglichkeit und ausreichenden Selbstmanagement-Fähigkeiten die Fortsetzung der Statintherapie. Die unsichere Evidenz sowie die fehlenden Hinweise zur Prognoseverbesserung begründen den eingeschränkten Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Durch eine systematische Recherche wurden vier RCT identifiziert. Zwei kleine RCT mit Open-label-Design wiesen einen statistisch signifikanten Effekt der Statintherapie auf klinische Endpunkte bei herzinsuffizienten Patient*innen aus, ihre Aussagekraft ist jedoch auf Grund ihrer sehr kleinen Fallzahl und der fehlenden Verblindung begrenzt. [248,249]

Evidenzbeschreibung

Eine Studie (4 574 Patient*innen, 90% mit LV-EF < 40%, Nachbeobachtung 3,9 Jahre) fand unter Rosuvastatin 10 mg/d zwar eine deutliche Senkung des LDL-Cholesterins von absolut 1 mmol/L, aber keine Reduktion der Gesamtsterblichkeit (29% vs. 28%; HR 1,00 (95,5% KI 0,89; 1,22); $p = 0,9$), der kardiovaskulären Sterblichkeit, der Häufigkeit von Herzinfarkten oder der Anzahl hospitalisierter Patient*innen [250]. Die Studienergebnisse sind limitiert durch die fehlende Adhärenz von etwa einem Drittel der Patient*innen (eingeschränkte Aussagesicherheit) [250]. Eine ergänzende Per-Protocol-Analyse (ausschließlich Analyse von Patient*innen mit einer Einnahmetreue > 80%) wies allerdings ebenfalls keine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit aus [250]. Auch die Subgruppenanalyse der Patient*innen mit ischämischer Genese der Herzinsuffizienz (40% der Studienpopulation) war ohne statistisch signifikante Ergebnisse [250].

Eine weitere Studie (5 011 Patient*innen, 100% LV-EF < 40%, Nachbeobachtung 2,7Jahre) untersuchte ebenfalls Rosuvastatin 10 mg/d bei herzinsuffizienten Patient*innen [251]. Im Unterschied zur erstgenannten Studie wurden hier ausschließlich Patient*innen mit einer systolischen Herzinsuffizienz ischämischer Genese eingeschlossen [251]. Teilnehmen konnten nur Patient*innen mit stabiler KHK (Ausschluss bei einem Herzinfarkt < 6 Monate oder Herzenge (instabiler Angina pectoris) < 3 Monate) [251]. Die absolute LDL-Cholesterin-Senkung war mit 1,6 mmol/L ausgeprägter als bei in der anderen Studie, vermutlich bedingt durch die bessere Adhärenz der Studienteilnehmer (Abbruch der Studienmedikation bei etwa 20% der Patient*innen) [251]. Trotzdem wurde lediglich ein positiver Trend auf die Gesamtsterblichkeit (11,6% vs. 12,2%; HR 0,95 (95% KI 0,86; 1,05)) und auf den primären Endpunkt der Studie berichtet, eine Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod (11,4% vs. 12,3%; HR 0,92 (95% KI 0,83; 1,02)) [251]. Bezüglich der Krankenhausaufenthalte fand sich eine signifikante Reduktion der Krankenhauseinweisungen auf Grund kardiovaskulärer Krankheiten, die bei der Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte (2 193 vs. 2 564, $p < 0,001$) deutlicher war als bei der Anzahl der im Krankenhaus behandelten Betroffenen (1 104 vs. 1 164 Patient*innen, $p = 0,04$). Krankenhausaufenthalte auf Grund einer Herzenge (instabiler Angina pectoris) wurden nicht statistisch signifikant beeinflusst, ebenso nicht die Rate an Herzinfarkten oder Schlaganfällen [251]. Es bleibt deshalb unklar, welche kardiovaskuläre Krankheit in ihrer Schwere oder Inzidenz positiv durch die Statintherapie beeinflusst wurde und deshalb seltener einen Krankenhausaufenthalt erforderte.

7.3.2 Strategien der Lipidsenkung

Zur Lipidsenkung stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung. Trotz der hier aufgeführten Unterschiede der Umsetzung der Statintherapie besteht Übereinstimmung zur Empfehlung 7-8.

Strategie der Festen Dosis Empfohlen von DEGAM und AkdÄ	Zielwertstrategie Empfohlen von DGIM, DGK, DGPR, DGRW
Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird den Patient*innen eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Umstellungen der Statintherapie entfallen. Über die Dosierung (Hochdosis vs. mittlere Dosis) soll partizipativ entschieden werden. Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen. ▪ In fast allen Lipidstudien wurden feste Dosen gegeben, damit verlässliche Empfehlungsgrundlage. ▪ Orientiert sich an in Studien nachgewiesener Risikoreduktion. ▪ Als klinische Strategie einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand verbunden. ▪ Unzureichend evaluierte Maßnahmen (Medikamente) werden vermieden.	Alle Patient*innen mit KHK haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, welches umso stärker vermindert wird, je ausgeprägter die Cholesterinsenkung ausfällt. Das LDL-Cholesterin soll auf < 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L) bzw. um > 50% gesenkt werden, falls der LDL-Cholesterin-Ausgangswert im Bereich 70–135 mg/dL (1,8–3,5 mmol/L) liegt. Bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung oder Unverträglichkeiten sollte als Konsequenz individuell eine modifizierte Statindosis, der Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen überlegt werden. ▪ Eine fixe Statindosis bewirkt individuell stark unterschiedliche LDL-Cholesterinsenkungen. ▪ Die Zielwertstrategie ist eine individualisierte Vorgehensweise. ▪ Die Zielwertstrategie steigert den Kontakt zwischen Ärzt*innen und Betroffenen sowie die Adhärenz.

Strategie der Festen Dosis

Empfehlung (DEGAM und AkdÄ)	
7-12 e modifiziert 2024 Allen Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit soll eine Statintherapie in fester Dosis empfohlen werden. Über die Dosierung (Hochdosis vs. mittlere Dosis) soll partizipativ entschieden werden (siehe auch Empfehlung 5-1).	

Rationale

Die Evidenz bestätigt mit moderater Aussagesicherheit, dass Statine als Mittel der ersten Wahl einer lipidsenkenden Therapie kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. Alle Studien, die eine Wirksamkeit der Statin-Therapie belegt haben, beruhen auf dem Prinzip der festen Dosis. Für eine Zielwert-orientierte Strategie liegen entsprechende Daten nicht vor. Eine Statin-Behandlung mit fixer Dosis ist in aller Regel kostengünstiger und erfüllt damit das Wirtschaftlichkeitsgebot. Außerdem vermeidet eine Konstanz bei Dosierung und/oder Wirkstoffwahl eine Verunsicherung der Betroffenen. Die Auswahl und Dosierung des eingesetzten Statins (Hochdosis vs. mittlere Dosis/Potenz) richtet sich nach den individuellen Zielen und Präferenzen der Betroffenen: Mit einer hohen im Vergleich zu einer mittleren Dosis lassen sich bei geringer Aussagesicherheit einige nicht-tödliche Herzinfarkte reduzieren. Gleichzeitig steigt mit der Dosis auch das Risiko von unerwünschten Wirkungen, insbesondere ergeben sich mit hoher Aussagesicherheit Hinweise auf eine erhöhte Diabetesinzidenz und eine Erhöhung der Leberwerte. Die Nutzen-Schaden-Abwägung kann individuell unterschiedlich ausfallen, daher scheint eine partizipative Entscheidungsfindung wichtig. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt. Die Evidenz zur prinzipiellen Wirksamkeit der Statintherapie sowie zu den Vor- und Nachteilen einer Hochdosis-Therapie einerseits sowie das Prinzip der Autonomie andererseits begründen den starken Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Als Empfehlungsgrundlage dient ein Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253]. Ergänzend wurde aus der themenübergreifenden Recherche der NVL ein aktualisierter Evidenzbericht aus dem Jahr 2023 [239] ermittelt.

Evidenzbeschreibung

Wirksamkeit: Für Vergleiche unter den Statinen wurden im Evidenzbericht (aus dem Jahr 2023) 14 Studien eingeschlossen, darunter 12 Studien zur Sekundärprävention und darunter vier Studien, die eine hohe Dosis der Statine mit einer mittleren Dosis verglichen, wobei ein Vorteil der hohen Dosis für den Endpunkt Herzinfarkt (geringe Evidenzsicherheit (++--), vgl. Tabelle 38) berichtet wird sowie eine Tendenz für einen Vorteil für den, im Vergleich zum Bericht aus 2014, neu betrachteten, kombinierten Endpunkt MACE (schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; sehr geringe Evidenzsicherheit (++--)) [236,239].

Sicherheit: Zusätzlich betrachtete der Bericht (aus dem Jahre 2023) unerwünschte Ereignisse (Statine vs. Placebo: u. a. Rhabdomyolyse: $n = 33/51\,554$ (0,1%) vs. $n = 15/51\,466$ (0,0%); OR 2,12 (95% KI 1,20; 3,73), $n = 13$ RCT ($n = 103\,020$ Teilnehmende), moderate Evidenzsicherheit (++--)) sowie Muskelschmerzen (allgemein): $n = 13\,928/51\,554$ (27,0%) vs. $13\,595/51\,466$ (26,4%); RR 1,02 (95% KI 1,01; 1,04), $n = 13$ RCT ($n = 103\,020$ Teilnehmende), hohe Evidenzsicherheit (++++) [239]. Anzumerken ist, dass Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag aus den Metaanalysen ausgeschlossen wurden, da diese Dosierungen auf Grund des Risikos einer entzündlichen Muskelerkrankung (Myopathie) sowie weiterer Symptomatik in Bezug auf die Muskulatur nicht mehr üblich ist (vgl. auch Empfehlung 7-10) [239]. Im Protokoll des Evidenzberichts geplante dosisvergleichende Analysen zur Sicherheit wurden nicht vorgenommen, da das NICE die Ergebnisse zur Sicherheit im Vergleich zu Placebo als klinisch unauffällig beziehungsweise statistisch nicht signifikant einstufte (vgl. Tabelle 37 sowie Evidenztabelle im Leitlinienreport [5]) [239]. Wenige Studien verglichen die mittlere gegenüber der hohen Dosis eines Statins (Tabelle 39) und weisen auf geringfügig erhöhte Risiken unter der Hochdosistherapie bei Betroffenen in bestimmten Situationen hin (z. B. bei Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus oder für Leberkrankheit), wobei zu beachten ist, dass hier auch Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag in den Auswertungen berücksichtigt wurde und die Konfidenzintervalle teilweise auf eine geringe Präzision hinweisen [253].

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos wird den Patient*innen mit KHK eine feste Statindosis angeboten. Weitere Lipidbestimmungen oder Umstellungen der Statintherapie entfallen hierbei. Andere Lipidsenker sind nur bei teilweiser oder vollständiger Statin-Unverträglichkeit zu erwägen (siehe Kapitel 7.2.2 Zustand nach PCI (mit/ohne Stentimplantation) bei stabiler KHK). Begründend führen DEGAM und AkdÄ an, dass in fast allen Lipidsenkerstudien, die mit einer Risikoreduktion für die Betroffenen einhergehen, eine feste Dosis gegeben wurde (verlässliche Empfehlungsgrundlage) (vgl. Empfehlung 7-1). Nur bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Zudem wird die Gabe einer festen Dosis als einfach, praktikabel und mit geringem Aufwand in der klinischen Praxis umsetzbar gesehen, wobei durch einfache Therapieregime eine Polymedikation vermieden wird. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund weiterer Komorbiditäten sowie dem Alter der Betroffenen relevant.

DEGAM und AkdÄ sprechen sich insgesamt für eine ergebnisoffene Beratung der Patient*innen aus, da der geringe Vorteil einer Hochdosistherapie gegenüber einer mittleren Dosis der Statine in Bezug auf nichttödliche Herzinfarkte einem erhöhten Risiko in bestimmten Situationen für die Hochdosistherapie gegenübersteht. Die Dosissteigerung beeinflusst dabei nicht die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder die Gesamtsterblichkeit; hat aber bei bestimmten Gruppen der Patient*innen seine Berechtigung (z. B. Herzinfarkt in der Anamnese).

Die Leitliniengruppe weist daraufhin, dass frühere Metaanalysen zur Sicherheit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag enthielten, die nicht mehr gebräuchlich sind. Hier wurde u. a. auf eine geringgradig erhöhte Rate an Neudiagnosen eines Diabetes mellitus unter einer Hochdosis-Therapie im Vergleich zu einer moderaten Statintherapie hingewiesen. Im Vergleich zu Placebo, unter Ausschluss von Studien mit Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg pro Tag, stellen sich diese als nicht klinisch auffällig dar (vgl. Evidenztabelle im Leitlinienreport [5]) [239]. Die Therapie mit Statinen wird klinisch insgesamt als sicher eingeschätzt. Risikofaktoren sind bei der Therapieplanung entsprechend zu beachten.

Die Partizipative Entscheidungsfindung ist ein kontinuierlicher Prozess, in den neben den Erkrankten unterschiedliche betreuende Berufsgruppen und – wann immer möglich und gewünscht – An- und Zugehörige einbezogen werden, um den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen zu entsprechen. Zentral für das Gelingen ist, dass therapie-relevante Informationen verstanden werden und für die Betroffenen nutzbar sind, bspw. durch unterstützende Entscheidungshilfen.

Zielwert-Strategie

Empfehlung (DGIM, DGK, DGPR, DGRW)

7-13 | e | modifiziert 2024

Bei Patient*innen mit einer chronischen KHK soll der LDL-Cholesterinspiegel auf den Zielwert < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) gesenkt werden oder eine mindestens 50%ige Reduktion erzielt werden.



Rationale

Nachweise für die prinzipielle Wirksamkeit einer lipidsenkenden Therapie liegen nur für die Statintherapie in fester Dosis vor (siehe Empfehlung 7-12). Ob eine Zielwertstrategie einer Strategie der festen Dosis überlegen ist, lässt sich aus der verfügbaren Evidenz nicht ableiten. Nach Einschätzung der Evidenz durch die Leitliniengruppe ergeben sich aus den verfügbaren Daten keine Hinweise auf Unterlegenheit (geringe Aussagesicherheit u. a. durch ein hohes Risiko in der Risk-of-Bias Bewertung sowie unzureichende Präzision). Im Vergleich zu einer Strategie der festen Dosis geht die Zielwertstrategie mit einem erhöhten Einsatz weiterer Wirkstoffe wie Ezetemib einher. [254] Abzuwägen ist zudem das Risiko zusätzlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch den erhöhten Einsatz zusätzlicher Wirkstoffe. In der bereits zitierten Nichtunterlegenheitsstudie galt im Rahmen der Nachbeobachtung ein Zielwert von 50–70mg/dL. Das Erreichen der LDL-Zielwerte wird international immer noch als sehr gering eingeschätzt (bei rund 30%); was sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe auch in Deutschland zeigt (Übertragbarkeit). Die Zielwertstrategie leitet sich insbesondere aus Kohortenstudien ab, die bei geringer Aussagesicherheit eine Assoziation von LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen ergeben. Nach Einschätzung von DGIM, DGK, DGPR und DGRW besteht der Vorteil der Zielwertstrategie in der individualisierten Therapie und in der Chance, durch intensivierten Kontakt zwischen Ärzt*innen und Betroffenen die Adhärenz zu verbessern.

Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende bzw. systematische Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023, basierend auf einem Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253], schloss u. a. vier Publikationen ein [254–257] (Details vgl. Leitlinienreport [5]), darunter eine RCT mit Limitationen [254] sowie drei Langzeitbetrachtungen zu epidemiologischen Daten (Dänische Register, Nationales strukturiertes Programm Irland, Register der ESC) [255–257]. Die Leitliniengruppe verweist zudem auf Empfehlung 5-1.

Evidenzbeschreibung

Der Evidenzbericht der AkdÄ aus 2023 (erste Version) verweist auf zwei Studien, welche das Erreichen unterschiedlicher Zielwerte, ggf. auch im Rahmen einer Kombinationstherapie, verglichen [252]. Es wird angegeben, dass (bis Dezember 2021) keine RCT zur Sekundärprävention identifiziert werden konnte, welche eine zielwertgesteuerte Statintherapie mit Statinen in fester Dosis verglichen hat und somit die Fragestellung nicht mit der bis 2021 identifizierten Evidenz beantwortet werden kann [252]. In RCT mit unterschiedlich intensiven Titrationsstrategien wurden Statine mit anderen Lipidsenkern kombiniert [252]. In der zweiten Version des Leitfadens wird bereits kurz Bezug genommen auf eine weitere in 2023 publizierte RCT, welche in 2023 durch eine Aktualisierungsrecherche ermittelt werden konnte (Nichtunterlegenheitsstudie, n = 4 400 Patient*innen, mittleres Alter 65,1 Jahre, Südkorea, sehr geringe Aussagesicherheit (+---)) [253,254]. Diese Studie untersuchte, ob eine zielwertgesteuerte Therapie („treat-to-target“, n = 2 200 Teilnehmende, 6 449 Personenjahre in der Beobachtung) der festen Dosis eines Statins hoher Intensität (n = 2 200 Teilnehmende, 6 461 Personenjahre in der Beobachtung) nicht unterlegen ist [254].

Limitationen: Es handelt sich um ein offenes Design („open-label“), weshalb die Studie in der Risk-of-Bias-Bewertung mit einem hohen Risiko bewertet wurde. Ob die Endpunkterhebung dennoch verblindet erfolgte, ist unklar, die Studie beschreibt allerdings ein unabhängiges, verblindetes Endpunktkomitee [254]. Insgesamt beschreibt die Publikation, dass geringe Ereignisraten ermittelt wurden; auch geringer, als in der Fallzahlschätzung angenommen, weshalb ein Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann („underpowered“) (Unzureichende Präzision, schwerwiegende Mängel) [254]. Zu

Studienbeginn erhielten 10–20% der Patient*innen Ezetimib als ergänzende Therapie (n = 253 vs. n = 226 Betroffene); während der Studie stieg dieser Anteil, insbesondere in der zielwertgesteuerten Therapiegruppe (n = 422 vs. 232 Betroffene) [254]. Für den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare invasive Therapie (MACE)) wurde eine absolute Differenz von -0,6 Prozentpunkten (obere Grenze des einseitigen 97,5% KI 1,1) berichtet (n = 177 (8,1%) vs. n = 190 (8,7%)), was mit einer statistischen Signifikanz für eine Nichtunterlegenheit angegeben wurde ($< 0,001$) (Tabelle 40) [254].

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht bei unzureichender LDL-Cholesterinsenkung bzw. Unverträglichkeiten unter Statinen und der Berücksichtigung der Therapieanpassungen nach Abbildung 4 als Konsequenz eine individuell modifizierte Statindosis, den Wechsel auf ein anderes Statin oder die Kombination mit anderen lipidsenkenden Maßnahmen (individualisierte Zielwertstrategie). Begründet wird dies u. a. mit möglichen individuell stark unterschiedlichen LDL-Cholesterinsenkungen unter einer festen Dosis eines Statins in bestimmten Situationen (bspw. bei vorhandener Komorbidität bzw. Polymedikation).

Die aktuellen gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) zur Behandlung von Dyslipidämien [258] empfehlen eine additive lipidsenkende Therapie in Abhängigkeit von der Höhe des LDL-Wertes. Diese Empfehlung basiert auf der These, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-Senkung ist, und stützt sich u. a. auf eine Analyse aus dem Jahr 2010 [238]. Diese weist eine verringerte Heterogenität zwischen verschiedenen Statin-Studien bei Wichtung der relativen Risikoreduktion pro 1 mmol absoluter LDL-Senkung aus [238].

Die log-lineare Assoziation zwischen absoluter LDL-Senkung und relativer Risikoreduktion wurde außerdem in einer Metaanalyse bei neun verschiedenen lipidsenkenden Interventionen untersucht (49 RCT, 312 175 Patient*innen, durchschnittliches Nachbeobachtung 4,3 Jahre) [259]. RCT zu Populationen mit besonderen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz oder Nierenkrankheit wurden aus der Analyse ausgeschlossen [259]. Die Metaanalyse wählte einen ähnlichen kombinierten Endpunkt wie die Analyse aus dem Jahr 2010 (kardiovaskuläre Sterblichkeit, akutes Koronarsyndrom, koronare invasive Therapie, Schlaganfall) [259]. Für diesen kombinierten Endpunkt ergab sich unter Statintherapie eine relative Risikoreduktion von 23% pro 1 mmol LDL-Senkung [259]. Diät, ileale Bypass- Chirurgie, Gallensäurebinder, Ezetimib und PCSK9-Hemmern erzielten ähnliche Ergebnisse [259]. Obwohl die Analyse von Studien zu Fibraten und Niacin mit 6% eine deutlich geringere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse auswies, war statistisch die Heterogenität zu Statinen gering [259]. Nur bei CETP-Hemmern fanden sich keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und eine deutliche Heterogenität im Vergleich zu Statinen [259]. Aus methodischer Sicht problematisch ist die häufige Variation des kombinierten Endpunktes, da hierdurch das Ausmaß der relativen Risikoreduktion beeinflusst wird [259].

Für Patient*innen mit manifester koronarer Herzkrankheit wird auf Grund ihres sehr hohen kardiovaskulären Risikos ein LDL-Wert von < 70 mg/dl bzw. eine mindestens 50%-Reduktion des LDL-Ausgangswertes angestrebt (siehe Empfehlung 7-13). Die praktische Umsetzung der Zielwertstrategie beinhaltet eine regelmäßige Überprüfung der Lipidparameter, da sich das Ausmaß der LDL-Senkung bei Patient*innen deutlich unterscheidet. Diese Variabilität zeigte sich beispielsweise in einer Post-hoc-Analyse einer Primärpräventionsstudie (JUPITER, 17 000 Patient*in-nen, mediane Nachbeobachtung 1,9 Jahre) [260]. Unter Rosuvastatin 20 mg/d erreichten 46% der Patient*innen eine LDL-Reduktion von 50% oder mehr, 43% eine LDL-Reduktion unter 50% und bei 11% blieb der LDL-Wert unverändert oder stieg an [260]. Die Assoziation zwischen Adhärenz und LDL-Senkung wurde in der Post-hoc-Analyse nicht berichtet, obwohl aus der Studie bekannt ist, dass 25% der Patient*innen zum Studienende ihre Studienmedikation nicht mehr einnahmen [260]. Ein alternativer Zielwert (55 mg/dL (1,4 mmol/L)) wird in internationalen Leitlinien in einer spezifischen Population mit hohem Risiko angestrebt. Dieser leitet sich dort aus Assoziationsstudien ab. RCT, die einen Effekt der Statintherapie belegen, beruhen ausschließlich auf der Strategie der festen Dosis. In der LODESTAR-Studie, welche Zielwertstrategie und feste Dosis in einem Nichtunterlegenheits-design verglichen hat, galt im Rahmen der Nachbeobachtung ein Zielwert von 50–70mg/dL [254]. Es wird zudem darauf verwiesen, dass ein empfohlener Zielwert von < 70 mg/dL die strengere Variante < 55 mg/dL einschließt.

Die Umsetzbarkeit der Zielwertstrategie in der Versorgung ist in der Regel unkomplizierter als das Erreichen von Blutdruck- oder Blutzuckerzielen. Zudem erscheint es plausibel, dass die Adhärenz der Patient*innen zu Statinen gestärkt wird, wenn die Bedeutung des LDL-Wertes als kardiovaskulärer Risikofaktor betont wird, gemeinsam zwischen Ärzt*innen und Betroffenen ein LDL-Zielwert festgelegt wird und regelmäßig Gespräche über die erreichten Ziele geführt werden. Die Partizipative

Entscheidungsfindung ermöglicht den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen zu entsprechen, z. B. im Umgang mit der Krankheit (u. a. mit der nicht-medikamentösen Therapie) sowie einer psychischen Belastung durch die Therapie. Zentral für das Gelingen ist, dass therapierelevante Informationen verstanden werden und für die Betroffenen nutzbar/geeignet sind, bspw. durch unterstützende Entscheidungshilfen. Weiterführende Information: Epidemiologische Langzeitbetrachtungen zur Fragestellung

Drei ergänzende, epidemiologische Langzeitbetrachtungen [255–257] untersuchten bei Betroffenen mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Krankheiten und akutem Ereignis (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) bzw. Betroffenen mit chronischem Koronarsyndrom u. a. den ersten Einsatz einer lipidsenkenden Therapie innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus (bei 48,6% in 2010 sowie 56,0% in 2015, $p < 0,001$ [257]), auch intensiviert (wie eine Hochdosisstatintherapie oder eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib: in den ersten 90 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus: bei 2,2% (in 2010) zu 12,1% (in 2015), $p < 0,001$ sowie im ersten Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus: bei 6,7% (in 2010) zu 24,4% (in 2015), $p < 0,001$ [257]).

Ergänzend angegeben wird das Erreichen der LDL-Cholesterin-Zielwerte: ESC-EORP-CICD-LT Register ($n = 6\,655$ Betroffene, medianes Alter 67 Jahre): $n = 1\,434$ Patient*innen (66,5%) mit berichteten LDL-Cholesterin-Werten erreichten die empfohlenen Zielwerte im ersten Jahr nicht [255]; dänisches Register ($n = 11\,997$ Betroffene, mittleres Alter 68,2 Jahre): 40,5% in 2010 sowie 50,6% in 2015 ($p < 0,001$) erreichten der vereinbarten LDL-Cholesterin Zielwerte (z. B. $< 1,8$ mmol/L (70 mg/dL) in den ersten zwei Jahre nach Entlassung aus dem Krankenhaus [257]; Heartwatch-Sekundärpräventionsprogramm Irland ($n = 5\,700$ Betroffene, medianes Alter 65 Jahre): zu Jahr eins erreichten 21% der Betroffenen, zu Jahr vier 26% der Betroffenen und zu Jahr acht 30% der Betroffenen die LDL-Cholesterin-Zielwerte von $< 1,8$ mmol/L (70 mg/dL) [256].

Als unabhängige Einflussfaktoren (soziodemografische oder klinische Parameter) auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation im ersten Jahr, werden beispielsweise sieben Variablen berichtet, darunter das Alter (HR = 1,08 (95% KI 1,02; 1,16)); Vorhofflimmern in der Anamnese (HR = 1,23 (95% KI 1,05; 1,44)); ischämischer Schlaganfall/ transitorisch ischämische Attacke (TIA) (HR = 1,60 (95% KI 1,32; 1,95)); schwere Leberkrankheit in der Anamnese (HR = 1,70 (95% KI 1,12; 2,58)); COPD/Asthma in der Anamnese (HR = 1,33 (95% KI 1,08; 1,64)); erhöhtes Serumkreatinin (HR = 1,02 (95% KI 1,01; 1,04)); verminderte/eingeschränkte linksventrikuläre Auswurf Funktion (LVEF, $< 40\%$) (HR = 1,85 (95% KI 1,58; 2,16)) (Limitation: möglicher Selektionsbias durch die freiwillige Registerteilnahme) [255]. Zudem wird eine statistisch signifikant höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit für Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (2,0% vs. 1,3%, $p = 0,02$) [255].

7.3.3 Bempedoinsäure

Rationale

Der therapeutische Stellenwert der Bempedoinsäure bei KHK wird von der Leitliniengruppe als derzeit unklar bewertet auf Grund der geringen Effekte auf klinische Endpunkte, die teilweise durch Inkonsistenz und als getragen von wenigen Faktoren gekennzeichnet sind, sowie der unklaren Population im Vergleich zur Statintherapie; ebenso die Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen. Die Leitliniengruppe entscheidet auf Basis der Evidenzlage, für Betroffene mit chronischer KHK aktuell keine Empfehlung auszusprechen. Eine Option für den Einsatz von Bempedoinsäure sieht die Leitliniengruppe bei Statinintoleranz, wobei hier vergleichende Daten mit anderen Optionen fehlen.

Evidenzbasis

Als Grundlage der Diskussion diente ein Evidenzbericht eines Leitfadens der Bundesärztekammer/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [252,253] sowie sechs systematische Übersichtsarbeiten der themenübergreifenden bzw. systematischen Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 (vgl. auch Evidenztabellen im Leitlinienreport [5]) [261–266]. Vier Publikationen wurden zur Diskussion ergänzend aufbereitet (vgl. Leitlinienreport [5]) [267–270]. Die jüngsten Übersichtsarbeiten aus 2023 (moderate Evidenzsicherheit (+++), berichtet wird Inkonsistenz durch eine relevante Heterogenität bspw. der Nachbeobachtungszeit) [261,262] beinhalten im Vergleich zu den früher publizierten Arbeiten eine zusätzliche Studie, die auch in der zweiten Version des Leitfadens der AkdÄ berichtet wurde und analysierten ergänzende Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit. Eine

der Arbeiten berichtet, dass ein Publikationsbias nicht ersichtlich wird (Funnel Plot) [261]. Zu beachten sind die Sicherheitsparameter. Ergänzende Informationen zu den Charakteristika der Patient*innen sowie Sicherheitsparametern zum Zeitpunkt nach 78 Wochen werden durch eine offene, verlängerte RCT [270] dargelegt (Tabelle 43).

Die beiden Übersichtsarbeiten aus 2023 werden hier zusammenfassend berichtet – wobei eine Arbeit 11 Studien zur Primär- und Sekundärprävention metaanalytierte (n = 18 496 Patient*innen, mittleres Alter 65,3 Jahre, 45,6% weiblich; Prävalenz Diabetes mellitus 42,5%, Prävalenz Bluthochdruck 78,4%, Tabelle 41) [261] und die andere drei Studien auswählte, um einen Fokus auf Patient*innen unter hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt zu untersuchen (n = 16 978 Patient*innen, Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten, Tabelle 42) [262]. Zur Gesamtsterblichkeit werden keine statistisch signifikanten Ergebnisse berichtet [262]. Statistisch signifikante Ergebnisse werden in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse – MACE: RR 0,87 (95% KI 0,80; 0,95); moderate Evidenzsicherheit (+++-) [261]; RR 0,86 (95% KI 0,80; 0,94); moderate Evidenzsicherheit (+++-) [262]) angegeben. Die Auswertungen zu den Sicherheitsparametern weisen Auffälligkeiten u. a. in Bezug auf das Risiko einer Gicht, einer Nierenfunktionsstörung sowie Gallensteinleiden auf (vgl. Tabelle 41) [262].

Die Ergebnisse der offenen, verlängerten RCT sind in Tabelle 43 zusammenfassend dargestellt (n = 1 462 Patient*innen (mittleres Alter 66,9 Jahre, 73,9% männlich, 96,3% mit arteriosklerotischer kardiovaskulärer Krankheit, 79,4% mit Bluthochdruck als Komorbidität)) [270]. Zu Studienbeginn erhielten hier 1 215 (83,1%) der Patient*innen ein Statin, dabei 562 (38,4%) in moderater und 55,5% (n = 812) in hoher Dosierung; 132 (9,0%) erhielten zu Studienbeginn Ezetimib [270]. Insgesamt werden bei 1 143 Betroffenen (78,2%) behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse angegeben [270]. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden Erkrankungen der Muskulatur (Expositions-adjustierte Inzidenz 6,1 pro 100 Personenjahre) sowie neu aufgetretener Typ-2-Diabetes mellitus (3,9 pro 100 Personenjahre) berichtet, gefolgt von Nierenkrankheit (1,9 pro 100 Personenjahre) und Gicht (1,8 pro 100 Personenjahre) [270].

7.3.4 Ezetimib

Empfehlung (nur für Zielwertstrategie von DGIM, DGK, DGPR, DGRW)	
7-14 e modifiziert 2024 Ezetimib kann Patient*innen mit KHK angeboten werden, wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der maximal verträglichen Statindosis bei > 55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l liegt (Zielwertstrategie).	↔

Rationale

Im Unterschied zur Statintherapie ist für Ezetimib keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Mit moderater Aussagesicherheit wird als Zusatz zu einem Statin eine Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle gesehen. Metaanalysen und RCT weisen bei sehr geringer Aussagesicherheit der Evidenz keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen aus. Ezetimib ist deshalb nach Einschätzung der Leitliniengruppe nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patient*innen mit KHK einzusetzen. In Bezug auf den Einsatz im Rahmen einer zielwert-orientierten Therapiestrategie liegen keine Daten bezüglich eines Vorteils von Ezetimib vor (Indirektheit). Die eingeschränkte Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz, die als eher gering eingeschätzten Effekte und der fehlende Nachweis der Reduktion kardiovaskulärer Sterblichkeit begründen den offenen Empfehlungsgrad.

Empfehlungsgrundlage

Eine systematische Recherche zur Version 5.0 der NVL ergab vier Übersichtsarbeiten und drei RCT, die auf Grund ihrer Aktualität nicht in den Übersichtsarbeiten erfasst waren. Aus der themenübergreifenden Recherche der NVL ergab sich in 2023 zudem eine systematische Übersichtsarbeit [271], die hier ergänzend berichtet wird, mit dem Hinweis, dass die Empfehlung nicht für die Bearbeitung der Version 7 der NVL priorisiert wurde.

Evidenzbeschreibung

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden durch IMPROVE-IT dominiert, da alle übrigen Studien zu Ezetimib deutlich kleinere Populationen der Patient*innen und deutlich kürzere Nachbeobachtung aufweisen.

Bei IMPROVE-IT wurden ca. 18 000 Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom zusätzlich zu einer Basistherapie mit Simvastatin 40 mg entweder zu Ezetimib 10 mg oder zu Placebo randomisiert. Nach sechs Jahren trat unter Ezetimib der primäre kombinierte Endpunkt aus Krankenhausaufenthalten wegen Herzenge (instabiler Angina), Herz-infarkt, koronare invasive Therapie, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Sterblichkeit seltener ein als unter Placebo (HR 0,94 (95% KI 0,89; 0,99)). Der Effekt ergab sich vor allem aus den nicht-tödlichen Herzinfarkten (12,8% vs. 14,4%, ARR 1,6%, NNT 375/Jahr, HR 0,87 (95% KI 0,80; 0,95); $p = 0,002$). Dabei wurden als Herzinfarkte auch isolierte Enzymanstiege nach koronarer invasiver Therapie gewertet. In beiden Studienarmen bestand eine sehr hohe Drop-out-Rate von 42%. Es wurde kein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit oder kardiovaskuläre Sterblichkeit nachgewiesen. [272]

Die Kombination von Ezetimib mit Simvastatin 40 mg führte zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion von ca. 17% und einer zusätzlichen Senkung der Triglyceride um ca. 14% im Vergleich zur Monotherapie mit Simvastatin 40 mg. Der HDL-Spiegel wurde durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib kaum beeinflusst. [272]

In den vorliegenden Metaanalysen und RCT wurden keine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen oder Studienabbrüchen unter Ezetimib im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt. Dies betraf insbesondere auch Neudiagnosen von Diabetes mellitus und Malignomen sowie das Auftreten von Myopathien, Rhabdomyolysen, Erkrankungen der Gallenblase oder -wege und Transaminasen-Anstiege [272–278]. Allerdings bestand bei IMPROVE-IT ein un-günstiges Nutzen-Risiko-Profil der gewählten Eskalationsstrategie (Simvastatin 80 mg), dem insbesondere die Kontrollgruppe ausgesetzt war (27% vs. 6%). [272]

Die Ergebnisse der aus der themenspezifischen Recherche der NVL 2023 ergänzend berichteten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2018 sind in Tabelle 44 dargestellt – insgesamt eingeschlossen wurden 26 Studien (aus 108 Arbeiten) zu 23 499 Patient*innen, wobei Ezetimib (10 mg/Tag) in allen Studien zusätzlich zu einer weiteren lipidsenkenden Therapie (Statine ($n = 25$ Studien) oder Fenofibrat ($n = 1$ Studie)) unter-sucht wurde [271]. Diese Arbeit beschreibt, dass auch hier die Analysen v. a. durch zwei große Studien beeinflusst wurden (IMPROVE-IT 2015 sowie HIJ-PROPER 2017) [271]. Statistisch signifikante Ergebnisse werden in Bezug auf den kombinierten Endpunkt (relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)) berichtet [271]. Auffälligkeiten weisen die Sicherheitsparameter bei sehr geringer Evidenzqualität auf (Myopathie, vgl. Tabelle 44). [271]

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Im Unterschied zur Statintherapie ist für Ezetimib keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit nachgewiesen. Ezetimib ist deshalb nach Einschätzung der Autor*innen nur als Mittel der zweiten Wahl bei Patient*innen einzusetzen, welche keine Statintherapie in maximal tolerierter Dosis vertragen bzw. nicht ausreichend auf sie ansprechen. Dies schließt auch Patient*innen mit kompletter Statin-Intoleranz ein. Für diese Patient*innen muss allerdings eine Extrapolation erfolgen, da keine Studien mit kardiovaskulären Endpunkten zu einer Monotherapie mit Ezetimib vorliegen.

Der Einsatz dieser Wirkstoffklasse als zweite Wahl wird durch die Verordnungshäufigkeit in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland bestätigt (Tagesdosen Ezetimib/Ezetimibkombinationen gesamt (ohne Angabe der genauen Indikation) in 2021 bei 236,9 Mio. DDD; im Vergleich zu 2020 mit einem Anstieg von rund 39%). [240]

7.3.5 PCSK9-Hemmer

Empfehlung (nur für Zielwertstrategie von DGIM, DGK, DGPR, DGRW)

7-15 | e | modifiziert 2024

Bei Verfolgung der Zielwertstrategie bei Patient*innen mit KHK kann ein PCSK9-Hemmer angeboten werden, wenn unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib ein vereinbarter Zielwert (siehe Empfehlung 7-13) nicht erreicht wird.



Rationale

Im Unterschied zur Statintherapie wurde für PCSK9-Hemmer keine Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit berichtet (moderate Aussagesicherheit). Die Gesamtzahl unerwünschter Effekte wies keine klinisch relevanten Auffälligkeiten aus. PCSK9-Hemmer sind deshalb nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Patient*innen mit KHK nur in spezifischen Situationen unter Beachtung der Indikation einzusetzen. Die eingeschränkte Aussagesicherheit der herangezogenen Evidenz und der fehlende Effekt auf die Sterblichkeit begründen den offenen Empfehlungsgrad. Da es sich um biologische Arzneimittel handelt, sind diese unter besonderer Beobachtung bzw. Nachverfolgung und unterliegen der periodischen Sicherheitsberichterstattung.

DEGAM, AkdÄ und DGVM sprechen sich gegen den routinemäßigen Einsatz von PCSK9-Hemmern in der Praxis aus, da sie die Evidenz, insbesondere unter dem Aspekt des fehlenden Nutznachweises für eine Zielwert-orientierte Therapiestrategie, als unzureichend bewerten. Sie weisen zudem auf den deutlich erhöhten Ressourcenverbrauch bei Einsatz dieser Medikamente hin.

Empfehlungsgrundlage

Als Grundlage für die Empfehlung werden in der Version 5.0 der NVL vor allem die zwei Studien herangezogen, die Effekte auf klinische Endpunkte von PCSK9-Hemmer untersuchten [279,280]. Ergänzend werden vier Übersichtsarbeiten [281–284] aus einer systematischen Recherche und zwei selektiv recherchierte RCT [285,286] einbezogen. Aus der themenspezifischen, themenübergreifenden Recherche der NVL ergab sich in 2023 zudem eine systematische Übersichtsarbeit [287], die hier ergänzend berichtet wird, mit dem Hinweis, dass die Empfehlung nicht für die Bearbeitung der Version 7 der NVL priorisiert wurde.

Evidenzbeschreibung

Evolocumab (FOURIER) [280] und Alirocumab (ODYSSEY OUTCOME) [279] wurden zusätzlich zur laufenden Statintherapie bei ca. 27 500 Patient*innen mit symptomatischer kardiovaskulärer Krankheit (80% Zustand nach Herzinfarkt) bzw. bei ca. 19 000 Patient*innen nach ACS (vor 1–12 Monaten) im Vergleich zu Placebo untersucht.

Nach 2,2 Jahren trat unter Evolocumab bei weniger Patient*innen der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Sterblichkeit, Herzinfarkt, Krankenhauseinweisung auf Grund instabiler Angina (Herzenge), Schlaganfall und invasiver Therapie ein als unter Placebo (9,8% vs. 11,3% (HR 0,85 (95% KI 0,79; 0,92)). [280] Nach 2,8 Jahren trat unter Alirocumab bei weniger Patient*innen der primäre kombinierte Endpunkt aus KHK-Sterblichkeit, Herzinfarkt, Krankenhauseinweisung auf Grund instabiler Angina (Herzenge) und Schlaganfall ein als unter Placebo (9,5% vs. 11,1% (HR 0,85 (95%KI 0,78; 0,93)). [279]

In beiden Studien wurde kein Effekt auf Gesamtsterblichkeit, KHK-Sterblichkeit oder kardiovaskuläre Sterblichkeit berichtet. Unter Alirocumab traten zwar weniger Todesfälle als unter Placebo (3,5% vs. 4,1%, NNT 166), allerdings wurde hier vorab nicht für multiples Testen adjustiert. [284]

Evolocumab und Alirocumab senkten den LDL-Wert jeweils um etwa 50–60%. Zudem wurde eine Senkung von Lp(a) um ca. 10–30% und ein geringfügiger Anstieg von HDL gefunden. [279–282,284].

In einem RCT konnte die Apherese-Frequenz bei Patient*innen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 62) unter Alirocumab um etwa die Hälfte reduziert werden. Allerdings wurden in dieser Studie deutlich höhere LDL-Werte akzeptiert als sie die Zielwert-Strategie anstrebt: Es erfolgte erst dann eine erneute Lipidapherese, wenn der LDL-Wert > 70% des Baseline-LDL überschritt, d. h. durchschnittlich bei einem LDL-Wert von 3,3 mmol/l (entspricht 128 mg/dl). [285]

Bei der Gesamtzahl unerwünschter Effekte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen PCSK9-Hemmer und Kontrollgruppe berichtet [279–284]. Das Risiko für lokale Injektionsreaktionen lag zwischen 1–4% und variierte deutlich in den einzelnen Studien [281,282]. Bezogen auf maligne Erkrankungen und das Neuauftreten von Typ-2- Diabetes wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen [284]. In einer Metaanalyse fanden sich basierend auf einer Auswertung von OSLER 2 und ODYSSEY LONG TERM eine erhöhte Rate an neurokognitiven Störungen [282]. EBBINGHAUS, eine Substudie von FOURIER, die im

Anschluss durchgeführt wurde, prüfte die kognitive Funktion von 1 204 Patient*innen über ein Nachbeobachtung von 19,4 Monaten. Die retrospektive Selbsteinschätzung der Patient*innen berichtete keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und der Evolocumab-Gruppe. Auch die Testergebnisse bezüglich exekutiver Funktionen (primärer Endpunkt), Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, des episodischen Gedächtnisses und der psychomotorischen Reaktionszeit (sekundäre Endpunkte) unterschieden sich nicht. [286] Unter Alirocumab wurden sehr selten, aber deutlich mehr Antidrug- Antikörper (0,7% vs. 0,4%) sowie neutralisierende Antidrug-Antikörper (0,5% vs. < 0,1%) gefunden als unter Pla-cebo. [279]

Die in der themenübergreifenden Recherche der NVL 2023 ergänzend identifizierte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2020 schloss insgesamt 24 Studien aus 34 Arbeiten zu 60 997 Patient*innen ein, wobei 18 Studien Alirocumab (n = 26 583 Patient*innen) sowie sechs Studien Evolocumab (n = 34 435 Patient*innen) betrachteten [287]. Etwa 29% der Teilnehmenden (n = 7 721) waren weiblich; etwa 10% (n = 4 590 Teilnehmende) hatten keine kardiovaskuläre Krankheit in der dokumentierten Anamnese [287]. Für alle Teilnehmenden wurde eine lipidsenkende Therapie oder eine entsprechende Lebensstilanpassung in der Historie beschrieben [287]. Jeweils 12 Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evolocumab) waren placebo-kontrolliert (hohe Evidenz-sicherheit (++++); Primärprävention), sechs Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evolocumab) verglichen einen aktiven Komparator ((sehr) geringe Evidenzsicherheit (+---)/(+---); Sekundärprävention, Tabelle 45) [287]. Einige Risk-of-Bias Domänen wurden mit einem unklaren oder hohen Risiko klassifiziert, wobei unvollständige Daten so-wie eine mangelnde Verblindung auf Grund eines open-label-Designs hervorzuheben sind – multiple Imputation bzw. spezifische Modelle werden hier als Lösungsansatz beschrieben [287]. Die Autor*innen geben an, dass keine der eingeschlossenen Studien über die Lebensqualität berichtete [287]. Zu den Sicherheitsparametern Influenza, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck sowie Krebserkrankungen werden Effektschätzer mit teils breiten Konfidenzintervallen sowie statistisch nicht signifikanten Ergebnissen beschrieben, was sich u. U. durch die Limitationen in der vollständigen Erfassung im Rahmen der RCT bzw. der Beobachtungsdauer begründet (hier nicht dargestellt) [287].

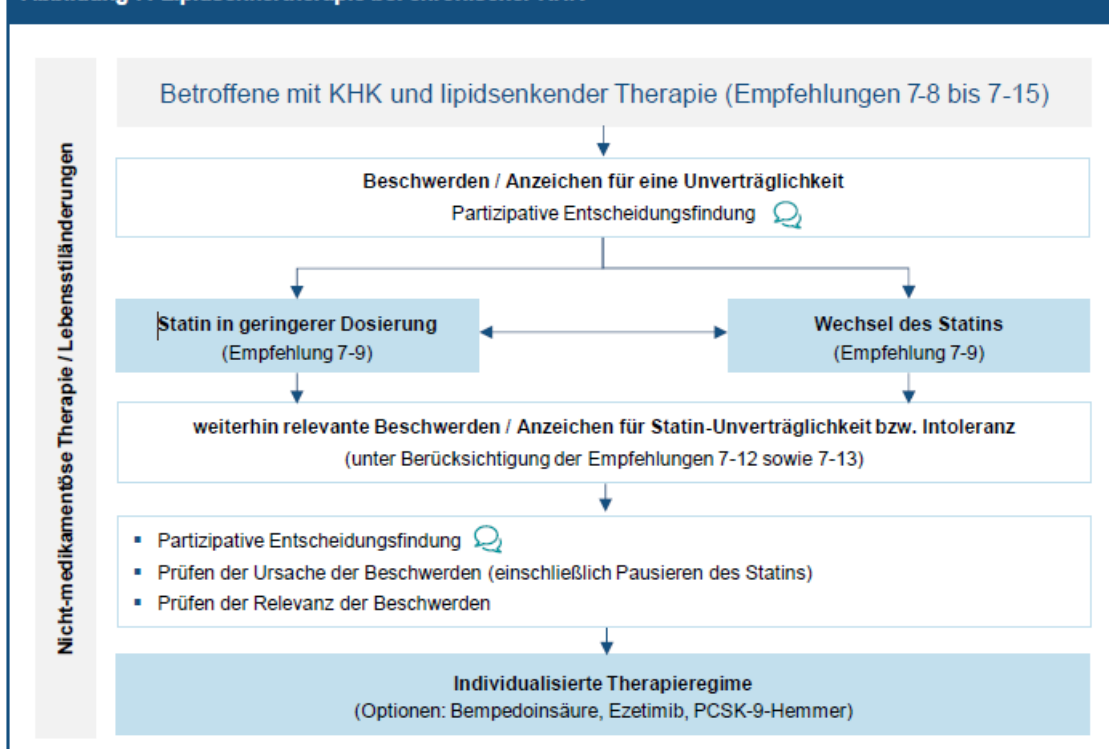
Empfehlung

7-16 | e | neu 2024

Die medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern bei Patient*innen mit KHK und Statinunverträglichkeit bzw. Intoleranz soll gemäß Abbildung 7 erfolgen.



Abbildung 7: Lipidsenkertherapie bei chronischer KHK



Rationale

Abbildung 7 stellt das Vorgehen bei Statinunverträglichkeit bzw. Intoleranz auf Grundlage der Empfehlungen des Kapitels sowie den in Studien geprüften Alternativoptionen zur Lipidsenkung dar. Die Leitliniengruppe hebt dabei insbesondere die Ermittlung der Ursachen der Beschwerden und den Umgang mit diesen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung hervor. Eine verständliche Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten (Nutzen und Schaden) und ein aktives Erfragen werden dabei als besonders relevant erachtet, ebenso das schrittweise Vorgehen, insbesondere zu Therapiebeginn. Dem Ausschluss anderer Ursachen, insbesondere eines Nocebo-Effekts, kommt dabei erfahrungsgemäß große Bedeutung zu. Das Pausieren des Statins kann dazu beitragen, einen Zusammenhang mit Statintherapie festzustellen bzw. auszuschließen.

Empfehlungsgrundlage

Der Algorithmus wurde auf Basis der Evidenz der Empfehlungen 7-8 bis 7-15 des Kapitels entwickelt (s. dort). Ergänzend wurde informativ eine systematische Übersichtsarbeit ergänzt, die selektiv aus der Leitliniengruppe ein-gebracht wurde (vgl. Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung [288]).

Evidenzbeschreibung

Zur Evidenz der einzelnen Empfehlungen wird auf die entsprechenden Hintergrundtexte verwiesen, insbesondere zu Empfehlung 7-9. Zudem wird auf die Evidenzgrundlage zur partizipativen Entscheidungsfindung verwiesen (vgl. Hintergrundtext zur Empfehlung 5-1).

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe sieht auch bei der lipidsenkenden Therapie die partizipative Entscheidungsfindung und die individuelle Situation der Betroffenen als relevant an. Besonders wichtig scheint die Ermittlung der Ursachen von Beschwerden, wenn diese zu Beginn oder im Verlauf einer Statintherapie auftreten sowie die Einschätzung deren Relevanz. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass kritische Nebenwirkungen unter Statinen sehr selten sind (vgl. auch Empfehlung 7-8). Ein Pausieren der Einnahme kann dabei unterstützen, einen Zusammenhang mit der Statintherapie festzustellen bzw. auszuschließen, dieses kann in unterschiedlichen Stadien sinnvoll sein und wurde daher nicht fest im Algorithmus verankert. Eine verständliche Aufklärung über die Behandlungsmöglichkeiten (Nutzen und Schaden) und ein aktives Erfragen werden von der Leitliniengruppe hervorgehoben – auch die Literatur empfiehlt die Aufklärung der Betroffenen (n = 15 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (58%)) [288].

Die Definition einer Statinintoleranz variiert in der Literatur (n = 14 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (54%); sehr geringe Aussagesicherheit (+---)), wobei einfache Definitionen, wie die Unterbrechung der Statintherapie aufgrund von Beschwerden (n = 3) oder eine Intoleranz/Unverträglichkeit gegenüber mindestens zwei unterschiedlichen Statinen (n = 7) angegeben werden [288]. Weitere Definitionen geben ungewöhnliche Testergebnisse (n = 6) oder Symptome in Bezug auf die Muskulatur (n = 3) an wobei etwa die Hälfte der Publikationen (n = 12) als Grundlage der Definition eine Auflösung der Symptomatik oder Normalisierung der Laborparameter nach Absetzen des Statins erfordert [288].

Der schrittweise Umgang mit einer Statinunverträglichkeit/-intoleranz wird ebenso in der Literatur empfohlen (n = 24 Artikel von 26 Arbeiten insgesamt (92%)) [288]. Der Umgang mit einer Statinintoleranz beinhaltet dabei in etwa 40% der Übersichten (n = 9 von 23) zunächst den Ausschluss anderer Ursachen (wie Arzneimittelwechselwirkungen, Vitamin-D-Mangel, intensives körperliches Training) als ersten Schritt, gefolgt von einer gemeinsamen Risikoabschätzung und Planung der weiteren Therapie [288]. Die Leitliniengruppe sieht hier ähnliche Entscheidungsgrundlagen, wie die Literatur, eine mögliche Fortsetzung der Statintherapie – möglicherweise in geringerer Dosierung, den Wechsel des Statins oder das Pausieren der Statintherapie bis hin zum Absetzen (beispielsweise bei kritischen Nebenwirkungen) [288].

7.3.6 Lipidapherese

In einer systematischen Recherche wurden keine kontrollierten Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten gefunden. Zwei kleine RCT mit je ca. 40 Patient*innen sahen keinen Effekt auf ihre primären angiographischen Endpunkte nach einer Nachbeobachtung von zwei Jahren [289,290]. Bei 1,2% der Apherese-Prozeduren traten schwere Hypotonien auf (systolischer RR < 80 mmHg). [289]

Nach Ansicht der Leitliniengruppe stellt die Lipidapherese im Einzelfall eine mögliche Eskalationsstrategie dar. Diese Einschätzung stützt sich auf selektiv recherchierte Kohortenstudien, u. a. auf die Pro(a)LiFE-Studie. Diese untersuchte Patient*innen (n = 170) mit isolierter Lp(a)-Erhöhung. Bei der Mehrzahl der Patient*innen war eine KHK bei Studienbeginn bekannt. In einem Vorher-Nachher-Vergleich (2 Jahre vor vs. 2 Jahre nach Beginn der Lipidapherese) wurde eine verringerte kardiovaskuläre Ereignisrate (kombinierter Endpunkt aus Herzinfarkt und koronarer invasiver Therapie) von 0,41/Jahr vs. 0,09/Jahr berichtet, entsprechend einer ARR von 0,32/Jahr unter Lipidapherese. [291]

Referenzen aus Leitlinien

236. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wierzbicki A, Ahmad R, et al. Lipid Modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline CG 181. 2014 (NICE Clinical Guideline; 181) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>.
237. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214597>.
238. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753):1670–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067804>.
239. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2023 (NICE Guideline; 181) [cited: 2023-07-03]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
240. Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R. Arzneiverordnungs-Report 2022: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2022 (Arzneiverordnungsreport; 2022).
241. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; 38(29):2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27789571>.
242. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2):S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016>.
243. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579834>.
244. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829554>.
245. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89–118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822172>.
246. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134(21):e468-e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754879>.
247. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10):829–39. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477773>.
248. Vrtovec B, Okrajsek R, Golicknik A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(2):140–4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.10.013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325461>.
249. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77(4):917–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23502990>.
250. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645):1231–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757089>.

251. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357(22):2248–61. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984166>.
252. Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 1.0. 2023 [cited: 2023-03-24]. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.
253. Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 2.0. 2023 [cited: 2023-07-11]. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.
254. Hong S-J, Lee Y-J, Lee S-J, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(13):1078–87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36877807>.
255. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: The ESC-EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(15):1945–54. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac089. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35653582>.
256. Homeniuk R, Stanley F, Gallagher J, et al. Heartwatch: An Irish cardiovascular secondary prevention programme in primary care, a secondary analysis of patient outcomes. *BMJ open* 2023; 13(1):e063811. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063811. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36599635>.
257. Ersbøll AK, Kristensen MS, Nybo M, et al. Trends in low-density lipoprotein cholesterol goal achievement and changes in lipid-lowering therapy after incident atherosclerotic cardiovascular disease: Danish cohort study. *PloS one* 2023; 18(5):e0286376. DOI: 10.1371/journal.pone.0286376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37256879>.
258. Catapano AL, Graham I, Backer G de, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567407>.
259. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289–97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673306>.
260. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: Potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37(17):1373–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916794>.
261. Sayed A, Shazly O, Slipczuk L, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients at Elevated Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023:[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10557-023-07474-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37261676>.
262. Krishna Mohan GV, Chenna VS, Tirumandiyam G, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid to Prevent Cardiovascular Events in Individuals at Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized-Control Trials. *Cureus* 2023; 15(5):e38662. DOI: 10.7759/cureus.38662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37288183>.
263. Lin Y, Parco C, Karathanos A, et al. Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2022; 12(2):e048893. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-048893. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35210334>.
264. Dai L, Zuo Y, You Q, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(8):825–33. DOI: 10.1177/2047487320930585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34298558>.
265. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bempedoinsäure (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A20-92. Version 1.0. 2021 (IQWiG-Berichte; 1033) [cited: 2023-07-05]. <https://www.iqwig.de/projekte/a20-92.html>.
266. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Bempedoic acid for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia [ID1515]. Committee Papers. 2020 [cited: 2023-07-05]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta694/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9082103581>.
267. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388(15):1353–64. DOI: 10.1056/NEJMoa2215024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36876740>.
268. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235:104–12. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33470195>.

269. Laufs U, Ballantyne CM, Banach M, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients not receiving statins in phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2022; 16(3):286–97. DOI: 10.1016/j.jacl.2022.03.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35346603>.
270. Ballantyne CM, Banach M, Bays HE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study). *Am J Cardiol* 2022; 174:1–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35483979>.
271. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480766>.
272. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>.
273. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. *J Eval. Clin Pract.* 2017; 24(1):222–231. DOI: 10.1111/jep.12663. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28090731>.
274. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(26):445–53. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412989>.
275. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, et al. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin Cardiol* 2015; 38(12):763–9. DOI: 10.1002/clc.22441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282344>.
276. Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: A meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45(5):546–57. DOI: 10.1111/imj.12706. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644680>.
277. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: The HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38(29):2264–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430910>.
278. Liu Z, Hao H, Yin C, et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome. *Oncotarget* 2017; 8(25):41582–9. DOI: 10.18632/oncotarget.15078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177908>.
279. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403574>.
280. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304224>.
281. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(1):40–51. DOI: 10.7326/M14-2957. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25915661>.
282. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: A network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6):536–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578202>.
283. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13:123. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26099511>.
284. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453187>.
285. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48):3588–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572070>.
286. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377(7):633–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813214>.
287. Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 10(10):CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33078867>.

288. Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K, et al. Statin intolerance management: A systematic review. *Endocrine* 2023; 79(3):430–6. DOI: 10.1007/s12020-022-03263-w. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36459335>.
289. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93(10):1826–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635262>.
290. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: A randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345(8953):811–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898227>.
291. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: Prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128(24):2567–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24056686>.

7.4 Betarezeptorenblocker

Empfehlung

7-17 | e | betätigt 2024

Patient*innen nach Herzinfarkt sollte für ein Jahr ein Betarezeptorenblocker empfohlen und dann die weitere Gabe bzw. das Absetzen re-evaluiert werden.



Rationale

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe liegt für den Einsatz der Betablocker zur Sekundärprävention die beste Datenlage zur Sterblichkeit sowie Wiederauftreten des Ereignisses nach Herzinfarkt vor (moderate Evidenzsicherheit), weshalb die Empfehlung in die NVL aufgenommen wurde. Ein Jahr nach Herzinfarkt besteht aus Sicht der Leitliniengruppe keine eigenständige Indikation für einen Betarezeptorenblocker, weshalb sie empfiehlt, die Gabe bzw. das Absetzen zu re-evaluieren. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die Unsicherheit bzgl. des Zeitraums von einem Jahr wider.

Empfehlungsgrundlage

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen systematischen Evidenzbericht einer Leitlinie zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt. [292] Der Surveillance-Report der Leitlinie [293] identifizierte eine Metaanalyse von Bangalore et al. [294] als relevante neue Evidenz, die eine Aktualisierung des Evidenzberichts erforderlich mache. In die qualitative Analyse der NVL wird sowohl der Evidenzbericht als auch die Metaanalyse von Bangalore einbezogen.

Evidenzbeschreibung

Die Analyse des Evidenzberichts schloss nur Studien ein, bei denen maximal 30% der Patient*innen an Herzinsuffizienz litten. Bei Initiierung der Betablockertherapie innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn (48 RCT mit 77 719 Patient*innen, GRADE moderat) wurde ein Trend zu einer reduzierten Gesamtsterblichkeit berichtet (8,3% vs. 8,7%, RR 0,95 (95% KI 0,91; 1,0)). Ein knapp statistisch signifikantes Ergebnis bestand für den Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten nach Herzinfarkt (8 RCT mit 19 406 Patient*innen, GRADE moderat, 11,2% vs. 12,2%, RR 0,91 (95% KI 0,84; 0,99)). Studien mit einem späteren Therapiebeginn (14 RCT, 17 642 Patient*innen) wiesen einen deutlicheren Effekt auf die Gesamtsterblichkeit auf (RR 0,76 (95% KI 0,69; 0,83)), ihre methodische Qualität wurde jedoch als sehr niedrig bewertet. [292]

Die Re-Infarktrate war bei initialer Betablocker-Therapie (13 RCT mit 65 846 Patient*innen, GRADE low) um ca. 20% reduziert (2,1% vs. 2,5%, RR 0,81 (95% KI 0,73; 0,89)), entsprechend 5 verhinderten Herzinfarkten bei 1 000 Patient*innen (3 weniger bis 7 weniger). Ein ähnliches Ergebnis berichtete die Analyse von Studien mit verzögertem Therapiebeginn (13 RCT mit 17 089 Patient*innen, GRADE very low, RR 0,79 (95% KI 0,69; 0,91)). [292]

Ein Großteil der Studien zu Betablockern wurde durchgeführt, bevor Reperfusionstherapien verfügbar waren. Der Vergleich von Studien der „Reperfusionsära“ (> 50% der Patient*innen mit Fibrinolyse/PCI behandelt) mit Studien der „Prä-Reperfusionsära“ wies in einer Metaanalyse stark heterogene Effekte der

Betablockertherapie auf ($p = 0,02$): In Studien, in denen überwiegend keine Reperfusionstherapie erfolgte, reduzierten Betablocker signifikant die Gesamtsterblichkeit (IRR 0,86 (95% KI 0,79; 0,94)). Dagegen wurde kein statistisch signifikanter Effekt ermittelt, wenn die Mehrzahl der Patient*innen eine Fibrinolyse oder PCI erhielt. [294]

Die Häufigkeit von Re-Infarkten wurde unter Betablockern unabhängig von der durchgeführten Reperfusionstherapie reduziert. Allerdings bestand bei Studien der Reperusionsära ein signifikanter Effekt nur innerhalb der ersten 30 Tage. In diesen Studien wurde außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und eines kardiogenen Schocks unter Betablockern berichtet. Das Risiko einer Herzinsuffizienz war innerhalb der ersten 30 Tage nur geringfügig erhöht (IRR 1,10 (95% KI 1,05; 1,16)), nahm bei einer Behandlungsdauer zwischen 30 Tagen und einem Jahr jedoch deutlich zu (IRR 3,83 (95% KI 1,56; 9,41)). [294]

Aus einer nach Ende des Recherchezeitraums erschienen Studie liegen erste Hinweise vor, dass möglicherweise vor allem Patient*innen mit eingeschränkter LVEF < 50%) von einer 12-monatigen Beta-Blocker-Gabe profitieren. Weitere Studien werden erwartet, Die Leitliniengruppe beobachtet die weitere Entwicklung.

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Wirksamkeit der verschiedenen Vertreter dieser Stoffgruppe ist nicht vergleichend untersucht worden. Nach Einschätzung der Autor*innen der NVL liegen bei Hypertonie und Zustand nach Herzinfarkt die besten Daten für Metoprolol vor, bei Herzinsuffizienz zusätzlich auch für Bisoprolol und Carvedilol. Vorteilhaft bei Patient*innen mit Diabetes mellitus oder COPD sind Beta-1-selektive Rezeptorenblocker ohne partielle antagonistische bzw. intrinsische sympathomimetische Aktivität (z. B. Bisoprolol, Metoprolol).

Ein Jahr nach Herzinfarkt besteht aus Sicht der Leitliniengruppe keine eigenständige Indikation für einen Betarezeptorenblocker und die Gabe bzw. das Absetzen sollte daher re-evaluiert werden. Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von Betarezeptorenblocker nicht ausreichend belegt für Patient*innen mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus, einer Herzinsuffizienz oder spezifischen arrhythmischen Indikationen. Bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen. Die abgeschwächte Empfehlung spiegelt die Unsicherheit bzgl. des Zeitraums von einem Jahr wider.

Referenzen aus Leitlinien

292. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Adams P, Benett I, et al. MI: Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations. 2013 (NICE Clinical Guideline; 48) [cited: 2016-04-21]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925>.

293. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appendix A: Summary of new evidence from 4-year surveillance of Myocardial infarction. 2016 (NICE Guideline; 172) [cited: 2018-06-13]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/appendix-a-summary-of-new-evidence-pdf-4479686174>.

294. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127(10):939–53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927909>.

7.5 Hemmer des RAA-Systems

7.5.1 ACE-Hemmer

Rationale

Die Leitliniengruppe sieht für ACE-Hemmer keine eigenständige Indikation bei KHK, da nach Ihrer Einschätzung der Nutzen bei KHK nicht ausreichend belegt ist. Daher wird für die NVL Chronische KHK keine Empfehlung ausgesprochen, wenn keine anderweitige Indikation zur ACE-Hemmer Therapie besteht.

Evidenzbasis

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab zwei systematische Evidenzberichte zur ACE-Hemmer-Therapie bei Patient*innen mit KHK und erhaltener systolischer Pumpfunktion (LVEF > 40%) [189,292].

Evidenzbeschreibung

Einer der Evidenzberichte identifizierte einen RCT (n = 1 252, Nachbeobachtung 1 Jahr), der ACE-Hemmer bei Patient*innen nach Herzinfarkt mit erhaltener LV-EF untersuchte [292]. Dieser RCT wies keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit von Re-Infarkten aus, wobei seine methodische Qualität u. a. auf Grund einer hohen Abbruchrate als sehr gering eingeschätzt wurde [292].

Bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit stabiler KHK wurden drei RCT identifiziert [189]. Die Gesamtsterblichkeit war unter ACE-Hemmern um 15% reduziert (2 RCT, n = 11 047, Nachbeobachtung 3–5 Jahre, GRADE moderat, 9,2% vs. 10,8%, RR 0,85 (95% KI 0,76; 0,96)) [189]. Das Risiko für einen Re-Infarkt war ebenfalls statistisch signifikant geringer (3 RCT, n = 19 337, Nachbeobachtung 3–5 Jahre, GRADE moderat, 7,4% vs. 8,6%, RR 0,86 (95% KI 0,78; 0,95)) [189].

Auf Ebene der Einzelstudien fand nur ein RCT einen statistisch signifikanten Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und Infarktrate [295]. Nach Einschätzung des NICE beruhen diese Effekte am ehesten auf abweichenden Charakteristika der Patient*innen zu Studienbeginn: Im Vergleich zu anderen RCT litten in dieser Population mehr Betroffene an Diabetes mellitus, der durchschnittliche Ausgangsblutdruck war höher und weniger Patient*innen erhielten Lipidsenker. [189]

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Leitliniengruppe betrachtet eine KHK nicht als eigenständige Indikation für einen ACE-Hemmer: Ihrer Einschätzung nach ist der Nutzen von ACE-Hemmern nicht ausreichend belegt für Patient*innen mit KHK, bei denen keine anderweitige Indikation zur ACE-Hemmer Therapie besteht, z. B. auf Grund eines Hypertonus oder einer Herzinsuffizienz. Bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

7.5.2 AT1-Rezeptorantagonisten

Rationale

Analog zu den ACE-Hemmern betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für AT1- Rezeptorantagonisten und spricht daher keine Empfehlung aus, wenn keine anderweitige Indikation zur Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten besteht.

Evidenzbasis

Die themenübergreifende Suche nach Übersichtsarbeiten ergab einen Evidenzbericht [292].

Evidenzbeschreibung

Der Evidenzbericht identifizierte eine RCT, die AT1-Rezeptorantagonisten mit ACE-Hemmern bei Patient*innen mit normaler linksventrikulärer Funktion nach Herzinfarkt verglich (n = 429, Nachbeobachtung 60 Tage) [292]. Die Sterblichkeit und die Herzinfarktrate unterschieden sich in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant [292]. Analog zu den ACE-Hemmern betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit AT1-Rezeptorantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

7.5.3 Aldosteronantagonisten

Rationale

Analog zu den ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten. Es wird für die NVL Chronische KHK keine Empfehlung ausgesprochen. Zur Behandlung bei komorbider, linksventrikulärer Dysfunktion wird auf

die NVL Chronische Herzinsuffizienz (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-006) verwiesen.

Evidenzbasis

Die Leitliniengruppe zieht die Ergebnisse einer selektiv ermittelten Metaanalyse begründend heran [296].

Evidenzbeschreibung

Eine selektiv recherchierte Metaanalyse (10 RCT, n = 4 147) fand eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch Aldosteronantagonisten bei Patient*innen nach STEMI (2,4% vs. 3,9%; OR 0,62 (95% KI 0,42; 0,91); p = 0,01). Kein Unterschied bestand bei der Häufigkeit von Herzinfarkten, den Neudiagnosen von Herzinsuffizienz und dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Ein Einschlusskriterium der Metaanalyse war eine erhaltene LV-Funktion (LVEF > 40%) [296]. Allerdings erfolgte in einer der eingeschlossenen Primärstudien keine Überprüfung der LVEF [297] und in sieben weiteren lag die durchschnittliche bzw. mediane LVEF zwar über 40%, eine linksventrikuläre Dysfunktion war jedoch kein Ausschlusskriterium. Ein unbekannter Anteil der Patient*innen hatte somit bei Studienbeginn eine linksventrikuläre Dysfunktion (durchschnittliche bzw. mediane LVEF in den eingeschlossenen RCT 40–52%, SD bis 12%) [298–304]. In der ALBATROSS-Studie, die das Gesamtergebnis der Metaanalyse wesentlich bestimmte, wurde außerdem keine LVEF-Bestimmung bei Studienbeginn durchgeführt, sondern erst zu einem unbestimmten Zeitpunkt bis sechs Monate nach Randomisierung. Zur Subgruppe der Patient*innen mit LVEF > 40% gehörten deshalb in der ALBATROSS-Studie auch Patient*innen mit initialer linksventrikulärer Dysfunktion, die sich im Studienverlauf unter optimaler Behandlung besserte [300].

Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe können die Ergebnisse der Metaanalyse nicht sicher auf Patient*innen mit STEMI und erhaltener linksventrikulärer Funktion bezogen werden, da nur zwei der zehn Primärstudien ausschließlich Patient*innen mit LVEF > 40% einschlossen. Analog zu den ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten betrachtet die Leitliniengruppe eine KHK nicht als eigenständige Indikation für eine Behandlung mit Aldosteronantagonisten. Bezüglich der Behandlung von Patient*innen mit KHK und linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz wird auf die NVL Chronische Herzinsuffizienz [38] verwiesen.

7.5.4 SGLT2-Inhibitoren, GLP1-RA

Zur Indikation von SGLT2-Inhibitoren oder GLP1-RA bei KHK und komorbidem Typ-2-Diabetes siehe NVL Typ-2-Diabetes (register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001).

7.6 Symptomatische Therapie und Prophylaxe der Angina pectoris (Herzenge)

7.6.1 Anfallskupierung

Empfehlung	
7-18 k betätigt 2024 Patient*innen mit stabiler Angina pectoris sollen über ein schnellwirkendes Nitrat zur Kupierung von Anfällen verfügen.	

7.6.2 Antianginöse Dauertherapie

Empfehlung	
7-19 e betätigt 2024 Die Wahl der antianginösen Medikation soll sich an den Komorbiditäten der Patient*innen und den möglichen unerwünschten Wirkungen orientieren.	

7.7 Weitere Maßnahmen

7.7.1 Gripeschutzimpfung

Empfehlung	
7-20 e betätigt 2024 Betroffenen mit KHK sollte eine jährliche Gripeschutzimpfung empfohlen werden. Zu weiteren Schutzimpfungen wird auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) verwiesen.	↑

7.7.2 Komplementäre und alternative Therapien

Empfehlung	
7-21 e betätigt 2024 Komplementäre und alternative Therapien (z. B. Chelattherapie, Phytotherapie, Vitaminsupplementierung und Omega-3-Fettsäuren) sollen zur Behandlung der KHK nicht angewendet werden.	↓↓

Rao SV et al., 2025 [22].

ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI

2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Titel des Reviews

Zielsetzung/Fragestellung

The “2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes” incorporates new evidence since the “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction” and the corresponding “2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-STElevation Acute Coronary Syndromes” and the “2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.” The “2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes” and the “2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization” retire and replace, respectively, the “2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease.”

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft teilweise zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- An initial extensive evidence review—which included literature derived from research involving human subjects, published in English, and indexed in MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases relevant to this guideline—was conducted from July 2023 to April 2024.
- Additional relevant studies, which were published through April 2024 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

LoE/GoR

Table 2. Applying the American College of Cardiology/American Heart Association Class of Recommendation and Level of Evidence to Clinical Strategies, Interventions, Treatments, or Diagnostic Testing in Patient Care* (Updated May 2019)

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS 1 (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: • Is recommended • Is indicated/useful/effective/beneficial • Should be performed/administered/other • Comparative-Effectiveness Phrases†: – Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B – Treatment A should be chosen over treatment B	LEVEL A • High-quality evidence‡ from more than 1 RCT • Meta-analyses of high-quality RCTs • One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS 2a (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: • Is reasonable • Can be useful/effective/beneficial • Comparative-Effectiveness Phrases†: – Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B – It is reasonable to choose treatment A over treatment B	LEVEL B-R (Randomized) • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs • Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS 2b (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: • May/might be reasonable • May/might be considered • Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well-established	LEVEL B-NR (Nonrandomized) • Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies • Meta-analyses of such studies
CLASS 3: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk (Generally, LOE A or B use only) Suggested phrases for writing recommendations: • Is not recommended • Is not indicated/useful/effective/beneficial • Should not be performed/administered/other	LEVEL C-LD (Limited Data) • Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution • Meta-analyses of such studies • Physiological or mechanistic studies in human subjects
Class 3: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: • Potentially harmful • Causes harm • Associated with excess morbidity/mortality • Should not be performed/administered/other	LEVEL C-EO (Expert Opinion) • Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR 1 and 2a; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely-used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Sonstige methodische Hinweise

- Es wird darauf hingewiesen, dass Hinweise und einzelne Empfehlungen zur Sekundärprävention von ACS zusätzlich in der 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease (Virani et al., 2023 [25]) adressiert werden.

11. DISCHARGE: LONG-TERM MANAGEMENT AND SECONDARY PREVENTION

11.1. DAPT Strategies in the First 12 Months Postdischarge

Recommendations for DAPT Strategies in the First 12 Months Postdischarge Referenced studies that support recommendations are summarized in the Evidence Table.		
COR	LOE	Recommendations
Default Duration of DAPT		
1	A	1. In patients with ACS who are not at high bleeding risk, DAPT with aspirin and an oral P2Y ₁₂ inhibitor should be administered for at least 1 year to reduce MACE. ¹⁻⁶

Recommendations for DAPT Strategies in the First 12 Months Postdischarge (Continued)		
COR	LOE	Recommendations
Bleeding Reduction Strategies		
1	A	2. In patients with ACS who have tolerated DAPT with ticagrelor, transition to ticagrelor monotherapy ≥1 month post PCI is useful to reduce bleeding risk. ⁷⁻¹¹
1	A	3. In patients at high risk of gastrointestinal bleeding, a proton pump inhibitor (PPI) is recommended in combination with DAPT, oral anticoagulants, or both to reduce risk of bleeding. ¹²⁻¹⁵
2b	B-R	4. In patients with ACS undergoing PCI, de-escalation of DAPT (switching from ticagrelor or prasugrel to clopidogrel) after 1 month may be reasonable to reduce bleeding risk. ¹⁶⁻²⁰
2b	B-R	5. In patients with ACS undergoing PCI who are at high bleeding risk, transition to single antiplatelet therapy (aspirin or P2Y ₁₂ inhibitor) after 1 month may be reasonable to reduce bleeding risk. ²¹

Synopsis

- The addition of an oral P2Y₁₂ inhibitor to aspirin (DAPT) reduces the risk of early and late thrombotic events among patients with ACS regardless of whether they are managed with an invasive strategy.¹⁻³ Notwithstanding these salutary benefits, prolonged exposure to DAPT results in excess bleeding that may lead to DAPT interruption,²² which in turn may increase the risk of recurrent ischemic events.²³ Identifying individuals most likely to realize a net clinical benefit or harm from prolonged DAPT has emerged as an important clinical priority. Several tools have been developed that predict the risk of ischemic and/or bleeding events and may be useful when considering how best to personalize care for an individual patient.²⁴⁻²⁷ Moreover, alternative antiplatelet strategies have been compared with conventional DAPT with the intent to reduce bleeding while maintaining ischemic efficacy. Growing evidence suggests that a strategy of aspirin discontinuation with ticagrelor monotherapy reduces bleeding.⁷⁻¹¹ Although clopidogrel monotherapy has been studied,^{28,29} interpatient variability in pharmacodynamic response to clopidogrel is substantial³⁰ and may increase thrombotic risk in certain individuals. To that end, a strategy of clopidogrel monotherapy may increase risk of MACE in patients after ACS when compared with more prolonged DAPT.²⁹ Additional approaches include aspirin monotherapy^{31,32} or a strategy of “de-escalation” (ie, switching from ticagrelor or prasugrel to clopidogrel),¹⁶⁻

²⁰ although the safety of these strategies in terms of their effects on risk of MACE is less firmly established. Efficacy and safety of shorter DAPT strategies have not been rigorously studied in patients not undergoing PCI. Figure 11 summarizes the guideline recommendations for DAPT management in patients with ACS during the first 12 months post discharge.

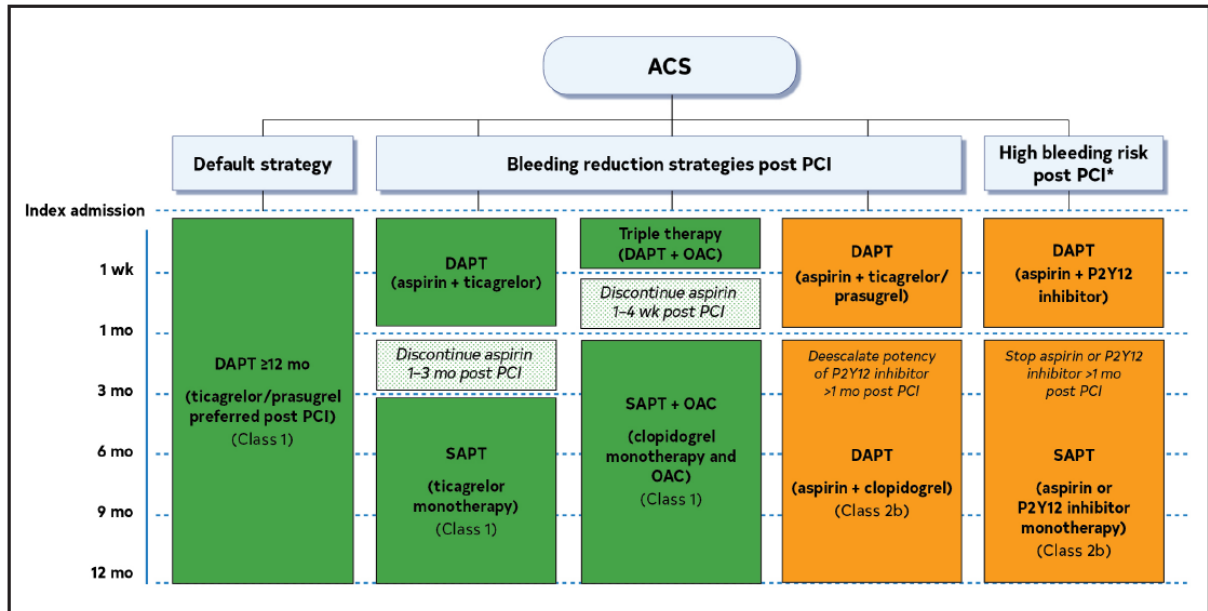


Figure 11. DAPT Strategies in the First 12 Months Postdischarge.

Colors correspond to Class of Recommendation in Table 2. *High bleeding risk discussed in Section 11.1, "Recommendation-Specific Supportive Text" item 5, and outlined in Table 22. ACS indicates acute coronary syndromes; DAPT, dual antiplatelet therapy; OAC, oral anticoagulant; PCI, percutaneous coronary intervention; and SAPT, single antiplatelet therapy.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. Patients with ACS are characterized by a sustained prothrombotic state,³³ thus highlighting the need for continued antithrombotic therapy beyond the index presentation. The double-blind placebo-controlled CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) trial (n=12 562) demonstrated that DAPT with clopidogrel yields a consistent reduction in both early and late composite ischemic events as compared with aspirin alone among patients with NSTEMI-ACS who were primarily managed medically.^{3,34} The treatment effect was consistent among those treated with or without revascularization.⁴ Subsequent studies showed that DAPT with prasugrel or ticagrelor administered for 1 year provides incremental reductions in ischemic events, albeit with excess bleeding, as compared with clopidogrel.^{1,2} Although concordant benefits were also observed among trial participants requiring surgical revascularization, the safety and efficacy of DAPT should be considered in the context of CABG as a postrandomization event and the high proportion of patients who did not resume study drug after surgery.⁴⁻⁶ An important consideration in extending the results of clinical trials that established the benefits of DAPT to contemporary cohorts is that patients at elevated risk for bleeding were typically excluded in early studies. Therefore, the default strategy for a minimum DAPT duration of 1 year is most applicable to those patients without high bleeding risk presenting with ACS. Moreover, the choice of P2Y12 inhibitor may vary in relation to treatment approach, as described in Section 4.3.2, "Oral P2Y12 Inhibitors During Hospitalization." In select patients who have tolerated DAPT, it may be reasonable to extend treatment beyond 1 year after considering risks for long-term bleeding and thrombosis.³⁵⁻³⁷

2. Results from several randomized trials have consistently shown that aspirin withdrawal followed by ticagrelor monotherapy after 1 to 3 months of ticagrelor-based DAPT results in less bleeding without clear excess in MACE, as compared with continued DAPT among patients with ACS undergoing PCI.⁷⁻¹¹ Although studies examining this strategy were characterized by relatively low rates of ischemic events, study-level³⁸ and individual patient data pooled analyses³⁹⁻⁴¹ have yielded similar results. Although data with clopidogrel have been mixed, concerns have been raised that a strategy of clopidogrel monotherapy started 1 to 2 months after PCI may increase risk of MACE in patients with ACS when compared with longer DAPT.²⁹ It remains unknown whether this may be explained by excess thrombotic risk in patients displaying inadequate platelet inhibition to clopidogrel, observed in 30% to 40% of patients after PCI.^{30,42} Results from a randomized trial showed that a strategy of P2Y12 inhibitor discontinuation followed by aspirin

alone after 6 months of DAPT resulted in excess thrombotic risk among patients with ACS undergoing PCI (n=2712; 38% STEMI), albeit with less bleeding.³² Similar findings were observed with earlier P2Y12 inhibitor discontinuation 3 months after PCI.^{31,43} Although the on-treatment pharmacodynamic effects of ticagrelor and prasugrel are similar, the safety of a strategy of prasugrel monotherapy has not been established in patients ≥ 1 month post ACS; low-dose prasugrel monotherapy (3.75 mg daily) in Japanese patients very early after PCI with ACS or at high bleeding risk may increase 30-day MACE compared with DAPT.⁴⁴

3. PPIs reduce the risk of gastrointestinal bleeding among patients receiving aspirin,¹⁴ DAPT,¹³ or an oral anticoagulant.^{12,15} Because the conversion of clopidogrel to its active metabolite and the metabolism of certain PPIs depend on some common hepatic enzymes (eg, CYP2C19), the potential for a drug-drug interaction exists when both agents are coadministered. The results of several ex vivo studies found that clopidogrel-induced platelet inhibition is attenuated with use of certain PPIs, a pharmacodynamic effect that is most pronounced with omeprazole.^{45,46} Nonetheless, results from a double-blind, placebo-controlled randomized trial showed no significant differences in ischemic events between omeprazole versus placebo among patients treated with clopidogrel, but PPI use markedly decreased the risk of gastrointestinal bleeding.¹³ Moreover, post hoc analyses from several randomized trials have shown that ischemic risk is not increased when a clinically indicated PPI is used with clopidogrel.^{47,48} Importantly, the antiplatelet effects and clinical efficacy of ticagrelor and prasugrel are not appreciably modified with concomitant PPI use.^{48–50} Therefore, it is recommended to administer a PPI in patients with ACS at elevated bleeding risk treated with DAPT or oral anticoagulant.

4. De-escalation implies modulating DAPT intensity by switching from ticagrelor or prasugrel to clopidogrel.⁵¹ De-escalation can be guided by the results of platelet function assays that quantify the degree of platelet inhibition among patients treated with clopidogrel. Patients with adequate response may continue to receive clopidogrel, whereas nonresponders are switched to a more potent P2Y12 inhibitor. Clopidogrel responsiveness may also be inferred with use of genotyping assays that identify polymorphisms in genes involved in clopidogrel metabolism.⁵² Clinical trials examining guided de-escalation after PCI have either shown a lack of benefit,¹⁶ noninferiority,²⁰ or reductions in minor bleeding¹⁷ versus conventional DAPT. By contrast, unguided de-escalation is performed without antecedent knowledge of platelet responsiveness. Randomized trials have suggested that unguided de-escalation 1 month after PCI reduces bleeding without incurring ischemic risk as compared with longer-term prasugrel- or ticagrelor-based DAPT.^{18,19} Pooled analyses have shown that de-escalation (guided or unguided) yields comparable efficacy to DAPT with respect to ischemic events while reducing bleeding.^{53,54} However, trials of ticagrelor and prasugrel have suggested that the benefit of more potent P2Y12 inhibitor therapy extends beyond the early phase post ACS, but with increased bleeding.^{1,2,55}

5. In the MASTER DAPT (Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen) trial, patients at high risk of bleeding who had completed a 4-week course of DAPT after successful PCI with drug-eluting stents were randomly allocated to single antiplatelet therapy or more prolonged DAPT (≥ 2 additional months).²¹ In the absence of oral anticoagulant use, the choice of discontinuing aspirin or P2Y12 inhibitor and the choice of P2Y12 inhibitor was at the discretion of the treating physician. An oral anticoagulant was used in 36.4% of patients, and clopidogrel monotherapy was selected in 53.9% of patients randomized to abbreviated DAPT. Compared with standard therapy, an abbreviated antiplatelet strategy demonstrated noninferiority with respect to composite ischemic events and superiority regarding clinically relevant bleeding over 1 year. Among patients with ACS (n=1780; 30% STEMI) allocated to an abbreviated strategy, clinicians selected a potent P2Y12 inhibitor with ticagrelor use in approximately 25% of patients.⁵⁶ Results in the ACS cohort were qualitatively consistent with the overall trial results with respect to both ischemic and bleeding outcomes. Although the trial demonstrated noninferiority for abbreviated DAPT with respect to MACE in patients at high bleeding risk, it was underpowered to determine the relative safety of discontinuing aspirin versus P2Y12 inhibitor. Multiple studies have identified clinical and laboratory predictors of bleeding and/or ischemic risk.^{24–27} The Academic Research Consortium determined 20 correlates of bleeding and proposed a consensus-based definition of high bleeding risk as the presence of having at least 1 major or 2 minor criteria at time of PCI (Table 22).²⁶

Referenzen aus Leitlinien

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.

3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
4. 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;110:1202–1208.
5. 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.
6. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:388–396.
7. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41:3533–3545.
8. Ge Z, Kan J, Gao X, et al. Ticagrelor alone versus ticagrelor plus aspirin from month 1 to month 12 after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes (ULTIMATE-DAPT): a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet*. 2024;403:1866–1878.
9. Hong SJ, Lee SJ, Suh Y, et al. Stopping aspirin within 1 month after stenting for ticagrelor monotherapy in acute coronary syndrome: the T-PASS randomized noninferiority trial. *Circulation*. 2023;149:562–573.
10. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2407–2416.
11. Vranckx P, Valgimigli M, Odutayo A, et al. Efficacy and safety of ticagrelor monotherapy by clinical presentation: pre-specified analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e015560.
12. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:4676– 4687.
13. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–1917.
14. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033–2038.
15. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:403–412.e405.
16. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388:2015–2022.
17. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:1621– 1631.
18. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (Timing of Platelet Inhibition After Acute Coronary Syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070–3078.
19. Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigatorinitiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398:1305–1316.
20. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747–1757.
21. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2021;385:1643–1655.
22. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714– 1722.
23. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804–810.
24. Baber U, Mehran R, Giustino G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from PARIS. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2224–2234.
25. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025–1034.

26. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2019;140:240–261.
27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2016;315:1735–1749.
28. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2428–2437.
29. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOPDAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:407–417.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908–2913.
31. De Luca G, Damen SA, Camaro C, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention*. 2019;15:e990–e998.
32. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274–1284.
33. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:61–68.
34. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:966–972.
35. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e18–e114.
36. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeyesundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2016;134:e156–e178.
37. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
38. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y12inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2020;142:538–545.
39. Baber U, Jang Y, Oliva A, et al. Safety and efficacy of ticagrelor monotherapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an individual patient data meta-analysis of TWILIGHT and TICO randomized trials. *Circulation*. 2024;149:574–584.
40. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;373:n1332.
41. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. Ticagrelor or clopidogrel monotherapy vs dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2024;9:437–448.
42. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITONTIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1753–1763.
43. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034–1043.
44. Natsuaki M, Watanabe H, Morimoto T, et al. An aspirin-free versus dual antiplatelet strategy for coronary stenting: STOPDAPT-3 randomized trial. *Circulation*. 2024;149:585–600.
45. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256–260.
46. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714–719.
47. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial. *Am Heart J*. 2016;174:95–102.
48. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a protonpump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989–997.
49. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor

use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012;125:978–986.

50. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1456–1462.

51. Capodanno D, Mehran R, Krucoff MW, et al. Defining strategies of modulation of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a consensus document from the Academic Research Consortium. *Circulation*. 2023;147:1933–1944.

52. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354–362.

53. Galli M, Benenati S, Capodanno D, et al. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1470–1483.

54. Tavenier AH, Mehran R, Chiarito M, et al. Guided and unguided de-escalation from potent P2Y12 inhibitors among patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:492–502.

55. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.

56. Smits PC, Frigoli E, Vranckx P, et al. Abbreviated antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with myocardial infarction at high bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1220–1237.

11.1.1. Antiplatelet Therapy in Patients on Anticoagulation Postdischarge

Recommendation for Antiplatelet Therapy In Patients on Anticoagulation Postdischarge Referenced studies that support recommendation are summarized in the Evidence Table.		
COR	LOE	Recommendation
1	B-R	1. In patients with ACS who require oral anticoagulant therapy, aspirin should be discontinued after 1 to 4 weeks of triple antithrombotic therapy, with continued use of a P2Y12 inhibitor (preferably clopidogrel) and an oral anticoagulant to reduce bleeding risk.* ^{1–5}

*Modified from the "2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization."⁶

Synopsis

- Patients after ACS may frequently have indications for anticoagulant therapy, including AF, venous thromboembolism, and prosthetic heart valves. Bleeding risks are increased in the setting of triple therapy with the combination of aspirin, P2Y12 inhibitor, and anticoagulant. Therefore, the benefits of these therapies must be weighed against the risk of bleeding. A growing number of studies have demonstrated the overall safety of a strategy of aspirin discontinuation 1 to 4 weeks after ACS or PCI in patients who require anticoagulation after ACS.^{1–5} For most patients, a DOAC will be preferred over a vitamin K antagonist due to their favorable efficacy and safety profile.⁷ Trials of more potent P2Y12 inhibitors (ie, prasugrel and ticagrelor) excluded patients requiring long-term anticoagulation; therefore, clopidogrel is generally favored as the P2Y12 inhibitor in this setting for most patients. The decision whether to continue anticoagulant with or without antiplatelet therapy >12 months after ACS is addressed in the "2023

AHA/ACC/ACCP/ ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease.”⁸

Recommendation-Specific Supportive Text

1. Several RCTs have demonstrated that the discontinuation of aspirin 1 to 4 weeks after PCI reduces the risk of bleeding in patients with AF with an indication for DAPT and an oral anticoagulant.^{1–5} Although individual studies were not powered for ischemic endpoints, meta-analyses across randomized trials suggest no difference in mortality, stroke, and overall MACE when aspirin is discontinued for patients on an oral anticoagulant, albeit with a marginal apparent increase in MI and stent thrombosis.^{9–14} An analysis of stent thrombosis rates suggested that 80% of events occurred within 30 days of PCI, with stent thrombosis events numerically less frequent in those receiving aspirin (randomization was approximately 1 week after PCI) compared with placebo in the AUGUSTUS (Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation) trial.^{15,16} Therefore, in patients with a high risk of stent thrombosis, aspirin for up to 30 days after PCI could be considered. P2Y₁₂ inhibitor therapy should be continued for at least 12 months after PCI following aspirin discontinuation but could be discontinued earlier in those with multiple risk factors for bleeding.^{17,18}

11.2. Reassessment of Lipid Levels Postdischarge

Recommendation for Reassessment of Lipid Levels Postdischarge		
COR	LOE	Recommendation
1	C-LD	1. In patients after ACS, a fasting lipid panel is recommended 4 to 8 weeks after initiation or dose adjustment of lipid-lowering therapy to assess response or adherence to therapy.* ^{1,2}

*Modified from the “2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol.”³

11.3. SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists

Synopsis

- The cardiovascular benefits of both sodium glucose cotransporter- 2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide- 1 (GLP-1) receptor agonists are well documented in stable patients with ASCVD and type 2 diabetes,^{1–6} as well as in patients with HF regardless of diabetes status.^{7–11} GLP-1 receptor agonists may lead to weight loss in many patients, and semaglutide has been shown to reduce the risk of MACE in overweight or obese patients with stable ASCVD but has not been studied early after ACS.¹² SGLT-2 inhibitors may increase the risk of urinary tract infection, genital mycotic infection, hypovolemia, and acute kidney injury (while offering longer term renal benefit in patients with diabetes). Due to a higher risk of diabetic and euglycemic ketoacidosis in the perioperative period, canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin should be stopped ≥ 3 days and ertugliflozin ≥ 4 days prior to scheduled surgery, including CABG.^{13–15} The efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors have now been studied in 2 large trials of patients after MI. In patients without diabetes or HF, dapagliflozin was not shown to reduce the risk of cardiovascular death or HF hospitalization in patients with AMI and impaired LV systolic function.¹⁶ Similarly, empagliflozin did not significantly reduce all-cause death or first HF hospitalization in patients without prior HF who were hospitalized with AMI and found to have impaired LV systolic function with or without signs of congestion. However, empagliflozin did reduce HF hospitalizations in this population.¹⁷ No new

safety concerns were identified. Therefore, use of an SGLT-2 inhibitor does not need to be deferred in patients with an indication for its use at hospital discharge.

11.4. Use of Chronic Colchicine

Recommendation for Use of Chronic Colchicine Referenced studies that support recommendation are summarized in the Evidence Table.		
COR	LOE	Recommendation
2b	B-R	1. In patients after ACS, low-dose colchicine may be reasonable to reduce risk of MACE. ¹⁻⁵

Synopsis

- Colchicine is a botanical-derived anti-inflammatory agent that has been used for millennia in the treatment of gout. Colchicine reduces neutrophil adhesion to endothelial cells and platelets and has been shown to reduce high-sensitivity C-reactive protein concentration and low-attenuation plaque volume in patients already on aspirin and statin therapy.⁶⁻⁹ Colchicine is associated with a lower risk of MI in patients with gout, as well as in patients with CAD, including those with prior MI.^{1,4,5,10,11} Although gastrointestinal events were historically reported at a higher rate in patients on colchicine, this rate does not differ from placebo at the lower once-daily dosing.⁵ A meta-analysis of the studies examining colchicine in patients with CAD reported no difference in all-cause death with colchicine versus placebo, but a nonsignificant trend was observed toward an increased risk of noncardiovascular death that requires further study.⁵ To date, no potential pathogenesis of the noncardiovascular deaths have been consistently shown to explain the numerical differences in noncardiovascular death.⁵

Recommendation-Specific Supportive Text

1. COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) randomized patients ≤ 30 days (median, 14 days) after MI to low-dose colchicine versus placebo. 2 Colchicine reduced the primary outcome of cardiovascular death, resuscitated cardiac arrest, MI, stroke, or urgent coronary revascularization by 32% (median follow-up, 22.6 months). Although directional consistency was seen across individual components, this benefit was driven by a reduction in hospitalizations for angina requiring revascularization and stroke. The smaller COPS (Colchicine in Patients With ACS) study randomized patients during their index hospitalization of ACS to colchicine versus placebo.³ The primary endpoint of all-cause death, ACS, unplanned ischemia-driven urgent revascularization, and noncardioembolic ischemic stroke was numerically, but not significantly, lower for patients on colchicine ($P = 0.09$). Although deaths were infrequent, more deaths occurred for patients on colchicine than on placebo (8 versus 1; $P = 0.017$) due to more noncardiovascular deaths. In a post hoc analysis, the composite outcome of cardiovascular death, ACS, stroke, or urgent revascularization was lower for colchicine than placebo. The LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine-2) trial enrolled patients with stable (> 6 months) coronary disease, demonstrating a reduction in the composite of cardiovascular death, MI, ischemic stroke, or ischemia-driven coronary revascularization with colchicine (median follow-up, 28.6 months); findings were consistent in the 84% of patients with prior ACS.^{4,12} Pooled data from these large trials confirmed a reduction in the incidence of MACE with colchicine versus placebo.⁵ Colchicine should not be administered in patients with blood dyscrasias, renal failure (creatinine clearance < 15 mL/min), severe hepatic impairment, or with concomitant P-glycoprotein and/or strong CYP3A4 inhibitors. Although the trials studied a dose of 0.5 mg daily, daily dosing of 0.5 mg or 0.6 mg may be considered. There are ongoing trials studying the efficacy of colchicine in patients after MI.

11.5. Immunization

Recommendation for Immunization Referenced studies that support recommendation are summarized in the Evidence Table.		
COR	LOE	Recommendation
1	A	1. In patients with ACS without a contraindication, annual influenza vaccination is recommended to reduce the risk of death and MACE. ¹⁻⁴

Brieger D et al., 2025 [3].

National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Comprehensive Australian Clinical Guideline for Diagnosing and Managing Acute Coronary Syndromes 2025

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline replaces the National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016. The guideline includes:

- recommendations for assessing and managing people with suspected or confirmed ACS
- a summary of the available evidence supporting the recommendations
- practical advice on how to apply the recommendations
- specific practice points for assessing and managing ACS in underserved populations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft teilweise zu** (keine Patientenvertretung)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **unklar**

Recherche/Suchzeitraum:

- The clinical questions were expressed in patient/ population, intervention, comparison, outcome, time, setting (PICOTS) format. In the fourth quarter of 2022, an independent reviewer conducted the literature review based on these PICOTS questions. The literature review sought published studies from January 2015 to December 2022.

LoE/GoR

- GRADE

Certainty of evidence	What it means
High	The authors are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	The authors are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	The authors' confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	The authors have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

Strength of recommendation	What it means
Strong	The authors are confident that the desirable effects of adherence to a recommendation outweigh the undesirable effects. It implies that most or all individuals will be best served by the recommended course of action.
Weak	The authors concluded that the desirable effects of adherence to a recommendation probably outweigh the undesirable effects but are not certain. It implies that not all individuals will be best served by the recommended course of action.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidence summaries were completed in the first quarter of 2023. They were supplemented with studies identified from conference attendances, reference lists and database alerts.
- If relevant and pertinent, studies published after the literature search dates were also included.

4. Recovery and Secondary Prevention

4.3. Post-ACS Pharmacotherapy

(continued).

Recommendation	Strength of recommendation	Certainty of evidence
RECOVERY AND SECONDARY PREVENTION		
Person-centred non-pharmacological secondary prevention		
For all people with ACS, refer to a multi-disciplinary exercise-based cardiac rehabilitation program prior to discharge.	Strong	Moderate
For all people with ACS, provide advice on lifestyle* changes such as healthy eating, regular physical activity, not smoking, limiting alcohol intake, and caring for mental health.	Consensus	
For all people with ACS who smoke, advise to stop and refer for behavioural intervention (such as cognitive behaviour therapy or cessation counselling program), combined with pharmacotherapy where appropriate (nicotine replacement therapies, varenidine and bupropion individually or in combination).	Strong	Moderate
For all people with ACS, implement strategies to optimise adherence to preventive medicines.	Consensus	
Vaccination against influenza and other respiratory pathogens		
In people with ACS, vaccinations for influenza and other respiratory pathogens are recommended.	Consensus	
Post-ACS pharmacotherapy		
Antiplatelet therapy		
In people discharged following an ACS who are at high ischaemic and/or low bleeding risk, prescribe DAPT with aspirin and a P2Y ₁₂ inhibitor for 6–12 months.	Strong	High
In people discharged following an ACS who are at low ischaemic and/or high bleeding risk, cease DAPT at 1–3 months post-ACS and continue single antiplatelet therapy (SAPT).	Strong	High
In people discharged following an ACS who have completed a course of DAPT (i.e. 1–12 months), prescribe long-term P2Y ₁₂ inhibitor over aspirin.	Strong	Moderate
In people discharged following an ACS who remain at high ischaemic and low bleeding risk, consider long-term DAPT (>12 months).	Weak	Moderate
In people discharged following an ACS with an indication for long-term OAC therapy, continue OAC and DAPT (preferentially aspirin and clopidogrel) for 1–4 weeks, then cease aspirin.	Strong	High
In people discharged following an ACS with an indication for long-term OAC therapy, cease antiplatelet therapy at 6–12 months and continue anticoagulation alone.	Strong	Moderate
Lipid-modifying therapy		
In people with ACS, prior to hospital discharge, initiate and continue indefinitely, the highest tolerated dose of HMG-CoA reductase inhibitors (statins), unless contraindicated or completely statin intolerant.	Strong	High
In people with ACS with initial or partial intolerance to statin, consider using a different statin, dose or dosing frequency to achieve person-specific therapeutic objectives.	Weak	Low
In people with ACS, an initial target low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level of <1.4 mmol/L and a reduction of at least 50% from baseline is recommended, with further benefit gained from treating to the lowest achievable level.	Consensus	
In people with ACS with a suboptimal LDL-C level despite statin therapy or who are statin intolerant, consider adding ezetimibe.	Weak	Moderate

(continued).

Recommendation	Strength of recommendation	Certainty of evidence
In people with ACS with a suboptimal LDL-C level despite maximally tolerated statin therapy and ezetimibe, give PCSK9 inhibitors.	Strong	High
Beta blocker therapy		
In people with ACS and LV impairment, beta blockers are recommended.	Consensus	
In people with ACS and preserved LV systolic function who have undergone coronary revascularisation and are receiving optimal medical therapy, consider withholding beta blockers.	Weak	Moderate
Renin-angiotensin antagonist therapies		
In people with ACS and heart failure symptoms, LVEF $\leq 40\%$, diabetes, hypertension and/or chronic kidney disease, initiate and continue angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, or angiotensin receptor blockers if ACE inhibitors are not tolerated.	Strong	High
In people with ACS and LVEF $\leq 40\%$ and heart failure with or without diabetes, initiate and continue mineralocorticoid receptor antagonists.	Strong	High
In people with ACS, use of an angiotensin receptor–neprilysin inhibitor is not recommended.	Strong	High
Colchicine therapy		
In people discharged following an ACS, consider initiating colchicine (0.5 mg daily) and continuing long-term unless contraindicated or colchicine intolerant.	Weak	Moderate

*Use of the word lifestyle here refers to a collective group of modifiable risk factors. The authors wish to acknowledge that these risk factors are not solely dependent on individual choice, and instead reflect the cultural, social and environmental factors that influence behaviour. This term does not in any way attribute blame to individuals.

Bainey KR et al., 2024 [2].

Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology 2023
Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy

Zielsetzung/Fragestellung

To place into context, the Canadian Cardiovascular Society (CCS) released the original practice guidelines on the use of antiplatelet therapy (APT) in the outpatient setting in 2010, and updates were published in 2012 and 2018.¹⁻³ Since then, a number of randomized controlled trials (RCTs) on the use of antiplatelet agents in primary and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular (CV) disease (ASCVD) have been published. We provide updated recommendations on the basis of recent evidence to inform clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **trifft teilweise zu** (keine Patientenvertretung)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: **unklar**

Recherche/Suchzeitraum:

- Dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients at high bleeding risk (HBR): We searched MEDLINE (inception to August 18, 2022), Embase (January 1, 2019 to August 18, 2022), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; January 1, 2019 to August 18, 2022)
- Potent DAPT (P2Y12 inhibitor) choice in patients presenting with an acute coronary syndrome (ACS) and possible DAPT de-escalation strategies following PCI: To identify relevant systematic reviews, we searched PubMed from January 1, 2019 to November 22, 2022. We then refined and updated the most comprehensive search among these meta-analyses for each clinical question, and then updated these searches to identify RCTs published after the search date of those respective reviews
- For questions on stopping antiplatelet therapy prior to CABG: De novo search built with terms for clopidogrel, ticagrelor, surgical revascularization, cardiac surgery, randomized trial. Search conducted in EMBASE and MEDLINE. Search conducted on March 14 2023

LoE/GoR

- GRADE

EMPFEHLUNGEN

DAPT Duration After PCI in Patients at HBR

RECOMMENDATION

2. We suggest using short DAPT for 1-3 months rather than 6-12 months in patients at HBR who undergo PCI for ACS or elective PCI with maintenance SAPT thereafter, in patients who do not have any ischemic or bleeding events in the first month (Fig. 4; Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences:

- We value a shared decision-making approach weighing the risks of bleeding vs ischemic events when considering a short DAPT duration and transitioning to a SAPT strategy in HBR patients.
- We put a high value on the results of the MASTER DAPT trial in favour of a shorter DAPT duration, and less value on the fact that participants were treated with a stent platform that is not available in Canada, and that results might not be generalizable to other stents. However, the use of short DAPT durations in HBR patients has been shown to be safe with several DESs commonly used in routine clinical practice in Canada.^{12,13} As well, it appears safe to use 1 month of DAPT (followed by SAPT) with either the biodegradable-polymer or permanent-polymer DES in HBR patients.³¹

Practical tips:

- In patients at HBR, after 1-3 months of DAPT, current practice emphasizes consideration of SAPT with a P2Y12 inhibitor over ASA monotherapy (ASAfree strategy; Fig. 4).
- The risk of stent thrombosis must be considered when contemplating short DAPT of 1-3 months. Patients who undergo complex PCI or with a history of stent thrombosis might not be suitable for short DAPT. Complex PCI is defined by the presence of at least 1 of the criteria as shown in Figure 3.

- Only a small percentage of the patients included in the trials underlying this recommendation had an STElevation MI (STEMI) as the indication for PCI. Therefore, the strength of evidence for shorter DAPT in this population is less clear.
- After PCI, interventional cardiologists should provide clear recommendations (Fig. 4) to the treating physicians regarding DAPT duration to favour an efficient adoption of the selected DAPT strategies (recognizing this can be dynamic throughout the patient's APT treatment).
- In patients at HBR, bleeding avoidance strategies can be adopted to reduce the risk of bleeding (Table 1).
- Clopidogrel is less potent than ticagrelor and prasugrel, which should be considered when selecting a P2Y₁₂ inhibitor in patients at HBR.

Potent DAPT (P2Y₁₂ Inhibitor) Choice in Patients Who Present With an ACS, and Possible DAPT De-escalation Strategies After PCI

RECOMMENDATION

3. We suggest, when potent DAPT is considered in patients with ACS who receive PCI, either ticagrelor or prasugrel can be used, without preference for either agent (Fig. 4; Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).
4. We suggest that the option of de-escalating potent DAPT by switching to clopidogrel-based DAPT be considered in appropriate patients with ACS who receive PCI and tolerate at least 1 month of potent DAPT without a recurrent thrombotic event (Fig. 4; Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences: Unguided potent P2Y₁₂ inhibitor dose de-escalation strategies have mostly been studied in RCTs conducted in East Asia. Whether their results apply to other regions remains unknown.

Practical tips:

- Potential side effects (eg, dyspnea with ticagrelor), dosing frequency (once vs twice daily), drug interactions (eg, Cytochrome P450 3A4 [CYP3A4] inhibitors or/and inducers for ticagrelor), costs, patient compliance, and availability of each potent P2Y₁₂ inhibitor can be considered when individualizing therapy. Potent P2Y₁₂ inhibitors can be switched interchangeably (eg, patients having dyspnea with ticagrelor can be switched to prasugrel).
- A clear follow-up strategy needs to be established with the patient at discharge to ensure that DAPT deescalation by switching (if considered) is performed safely. _ Appropriate patients for DAPT de-escalation by switching to clopidogrel may include patients whose bleeding risk might be higher and the ischemic risk appears minimal (ie, noncomplex PCI).
- If a DAPT de-escalation by switching strategy is chosen, current practice emphasizes de-escalating to clopidogrel directly at 75 mg daily (first dose taken when the next prasugrel/ticagrelor dose would have been scheduled, without a loading dose), because this was the approach undertaken in TOPIC and TALOS-AMI,^{39,40} and is least prone to dosing errors.

- Selecting patients for DAPT de-escalation by switching can be supported by an evaluation of the risk of bleeding (Fig. 2) vs PCI complexity (Fig. 3).

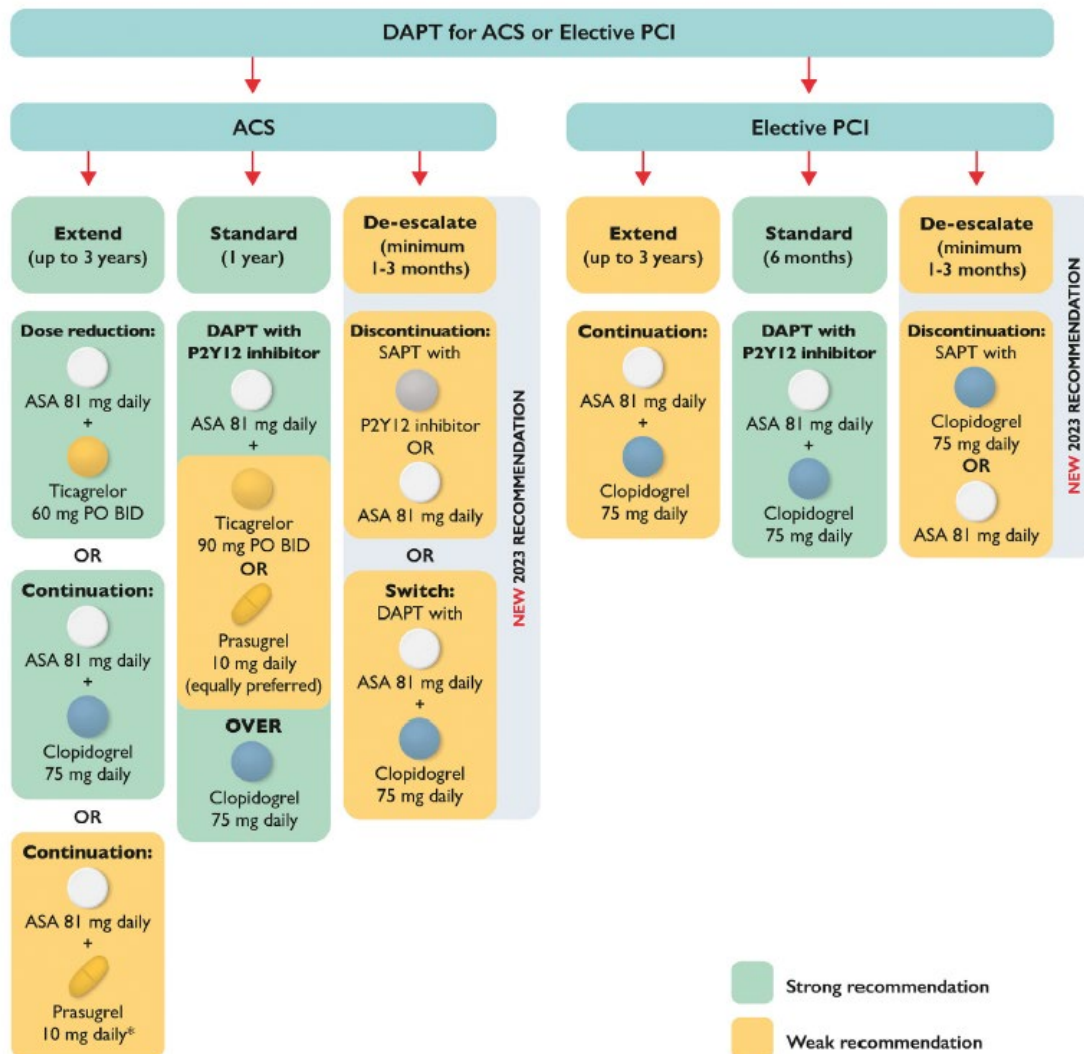


Figure 4. Recommendations for the duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) or elective percutaneous coronary intervention (PCI) with provisions for extension or de-escalation of DAPT. This illustration incorporates recommendations from 2018³ and 2023 regarding duration of DAPT treatment. ASA, acetylsalicylic acid; BID, twice daily; PO, orally; SAPT, single antiplatelet therapy. * Prasugrel 5 mg/d with body weight < 60 kg as was done in the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) trial.²⁹

Choice and Duration of DAPT in Patients With ACS Treated Medically Without Revascularization

RECOMMENDATION

5. We recommend clopidogrel over prasugrel (in addition to ASA) as part of a DAPT regimen for patients with medically managed ACS **without** coronary revascularization (Strong Recommendation; Moderate-Quality Evidence).
6. We suggest ticagrelor over clopidogrel (in addition to ASA) as part of a DAPT regimen for patients with medically managed ACS **without** coronary revascularization (Weak Recommendation; Low-Quality Evidence).

Values and preferences: We value a patient-centric shared-decision making approach weighing the risks of bleeding vs ischemic events in deciding on type and duration of P2Y₁₂ inhibitor-based DAPT.

Practical tips:

- These recommendations should apply to medically managed patients with type 1 MI, because there are insufficient data to determine the optimal therapy for type 2 MI patients (Fig. 5).
- There is no direct evidence from RCTs to guide DAPT after a MI with nonobstructive CAD or spontaneous coronary artery dissection.
- In selected patients with low bleeding risk, high ischemic risk, and previous MI treated without revascularization and severe coronary disease, extending ticagrelor-based DAPT to 3 years can be considered in clinical practice (because of recurrent ischemic events in this population); however, the panel believes that there was insufficient evidence to make a definitive recommendation on this clinical question.

Antiplatelet Therapy in Patients with ACS Treated Medically Without Revascularization

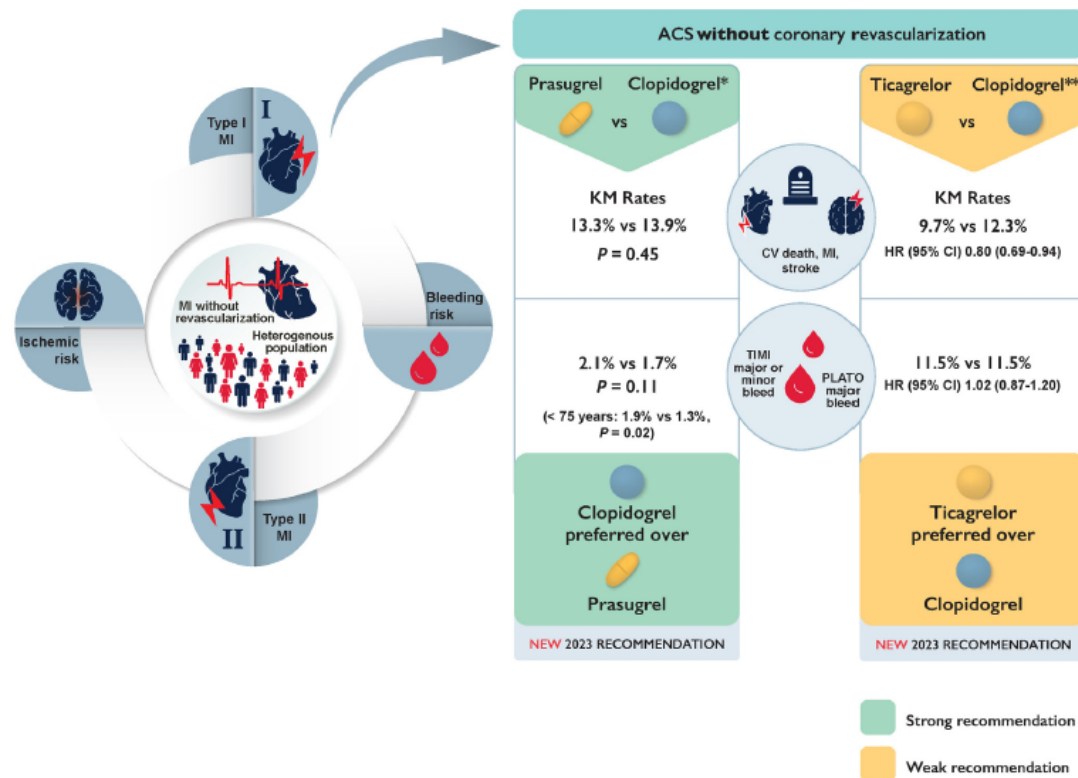


Figure 5. Antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) treated medically without revascularization. In Canada, prasugrel is not recommended in patients with ACS treated without PCI, in patients ≥ 75 years of age or in patients < 60 kg. Prasugrel is contraindicated in patients with a history of transient ischemic attack or stroke. * From the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY-ACS) trial in the overall randomized population.⁴² ** Subgroup analysis of the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial, in which the efficacy and safety of randomized P2Y₁₂ inhibitor (ticagrelor clopidogrel) treatment and management of non-ST-elevation ACS with or without revascularization was analyzed. Taken from the interaction of ticagrelor treatment and revascularization within 10 days for the full study population (ie, all ACS) with Kaplan-Meier (KM) rates 350 days after day 10 postrandomization with a focus on those without revascularization.⁴⁴ Arrow represents our practical tip of treating those only with type 1 myocardial infarction (MI). CI, confidence interval; HR, hazard ratio; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Perioperative and Longer-term APT Management in Patients Who Require CABG Surgery

DAPT vs SAPT after CABG

RECOMMENDATION

12. We suggest the use of DAPT over SAPT after CABG surgery with or without ACS (Fig. 8; Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Practical tips:

- In patients with a concomitant indication for OAC, either SAPT or no APT therapy could be used after CABG.
- It is generally advised to continue ASA until surgery (Fig. 7), to resume ASA early postoperatively (Fig. 8), and to start the second antiplatelet agent when the bleeding risk is acceptable in the postoperative period according to the surgical team (Fig. 8).
- In patients at HBR, abbreviated DAPT might be preferred to SAPT after CABG for ACS, and SAPT could be considered for elective CABG.

- Because DAPT has been shown to reduce MACE after off-pump CABG surgery, but not after on-pump CABG surgery, this weak recommendation to use DAPT over SAPT may be considered more strongly in patients who had off-pump surgery.
- In practice, DAPT duration after CABG for ACS is generally of 1 year, but this duration may be modulated according individual patient ischemic and bleeding risk.

Specific type of P2Y12 inhibitor as part of DAPT in ACS after CABG

RECOMMENDATION

13. We suggest using DAPT with ticagrelor/prasugrel rather than clopidogrel-based DAPT in patients with a recent ACS who undergo CABG surgery (Fig. 8; Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences: This recommendation puts a high value on the mortality benefits with intensified P2Y₁₂ inhibitors observed in CABG substudies of the PLATO and TRITON-TIMI 38 randomized trials, despite that these were mostly PCI trials (especially TRITON-TIMI 38, in which only 1% underwent CABG) in which CABG was a postrandomization variable.

Practical tip:

- When selecting which potent P2Y₁₂ inhibitor to use as part of DAPT after CABG in patients with ACS, ticagrelor might be preferred over prasugrel because of the larger amount of evidence supporting this agent.

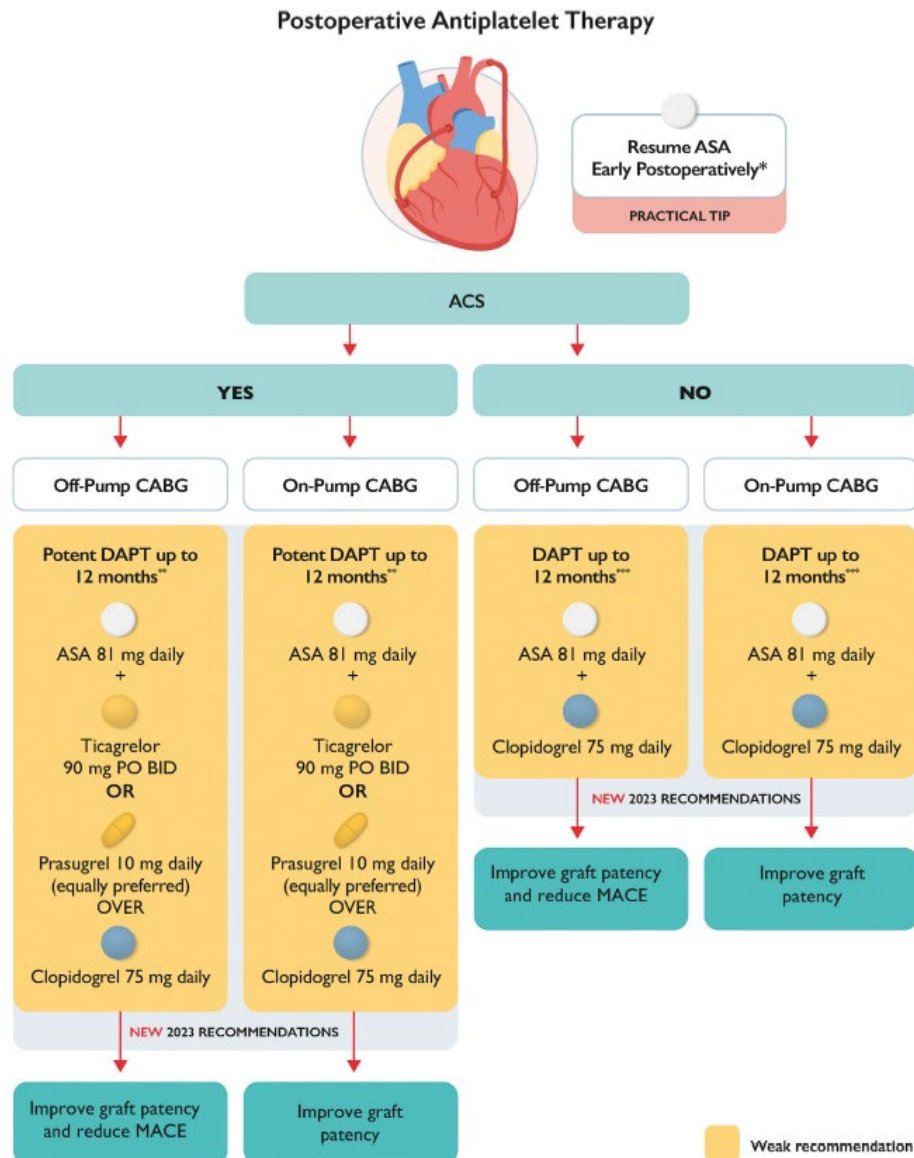


Figure 8. Postoperative antiplatelet strategies in patients who have undergone coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. ACS, acute coronary syndrome; ASA, acetylsalicylic acid; BID, twice daily; DAPT, dual antiplatelet therapy; MACE, major adverse cardiovascular events; PO, orally. * When deemed clinically safe for bleeding risk as per clinician. ** Ticagrelor may be preferred over prasugrel—both preferred over clopidogrel. *** Predominant evidence for clopidogrel-based DAPT.

Use of APT in Patients With AF Requiring OAC After PCI or Medically Managed ACS

RECOMMENDATION

14. We suggest dual pathway therapy (P2Y₁₂ inhibitor with oral anticoagulant and omit ASA from 1-30 days) rather than triple therapy (DAPT with oral anticoagulant) in most patients with AF with an indication for OAC, and who have undergone PCI or who are medically managed for an ACS (Fig. 9; Weak Recommendation; Moderate-Quality Evidence).

Values and preferences: We place greater emphasis on the large reduction in bleeding complications vs the small increase in stent thrombosis with a dual pathway strategy. However, a clinically important difference in death or MI cannot be ruled out on the basis of current data. It is therefore paramount to balance bleeding and thrombotic risks when tailoring treatment for individual patients, and to incorporate patients' and physicians' values regarding the competing risks.

RECOMMENDATION

15. We suggest OAC monotherapy rather than dual-pathway therapy (oral anticoagulant with APT) in patients with CAD and concomitant AF with an indication for long-term OAC, who have not had a coronary revascularization procedure or ACS in the past 12 months (Fig. 9; Weak Recommendation; Very Low-Quality Evidence).

Values and preferences: We place a high emphasis on the internal validity of the AFIRE RCT that evaluated this strategy, and a lower emphasis on the external generalizability of its finding, which might potentially be affected because it was conducted exclusively in Japanese individuals, using the rivaroxaban dosing from the Japanese product monograph (15 mg once daily with creatinine clearance > 50 ml/min; 10 mg once daily with creatinine clearance 15-49 ml/min, respectively).

Practical tips:

- When a P2Y12 inhibitor is to be combined with OAC, clopidogrel may be used rather than ticagrelor or prasugrel because of its lower risk of bleeding and the limited data on combining ticagrelor or prasugrel with OAC.
- For patients treated with a dual pathway strategy (OAC and SAPT), current practice emphasizes the use of at least 1 dose of ASA at the time of PCI or at admission for ACS.
- When considering the appropriate ASA duration for an individual patient, it is important to consider that ASA duration before switching to dual pathway was on average 1.6-6.6 days after PCI in the large-scale trials. Landmark analyses showed that ASA use beyond 30 days increased bleeding risk with no apparent benefit.⁷⁸
- When OAC is combined with a P2Y12 inhibitor, current practice emphasizes consideration of a DOAC over a vitamin K antagonist because of the lower bleeding rates shown in randomized trials.
- Patients at high ischemic risk and who underwent complex PCI (Fig. 3) were under-represented in the randomized trials that compared triple therapy vs dual pathway therapy. Hence, although a dual pathway strategy (OAC and SAPT) might be the standard approach, for selected patients at higher risk for ischemic complications, a duration of triple therapy of up to 1 month (and beyond) might be a reasonable alternative.
- For patients with a high ischemic/thrombotic risk, a history of stent thrombosis or a complex PCI (Fig. 3), clinical judgement should be used in the application of the recommendation to use OAC monotherapy alone after 1 year.
- For patients with AF and PCI or ACS requiring medical management, bleeding avoidance strategies should be considered (Table 1).
- For all patients with AF, the indication for OAC and their dosing of OAC during and after completion of dual pathway treatment should follow the 2020 CCS/ Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of AF.⁸¹

National Institute for Health and Care Excellence, 2020 [19,20,21].

Acute coronary syndromes

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers the early and longer-term (rehabilitation) management of acute coronary syndromes. These include ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and unstable angina. The guideline aims to improve survival and quality of life for people who have a heart attack or unstable angina.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Published: 18 November 2020

- Repräsentatives Gremium; **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; **trifft zu** (siehe Evidence reviews 2020)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; **trifft teilweise zu**

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. **Trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Centre for Research and Dissemination (CRD), Medline, Embase and Cochrane Library up to July 2019

LoE/GoR

- GRADE

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

- the strength of the recommendation (for example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weaker recommendations).

Sonstige methodische Hinweise

Minor changes since publication (November 2020)

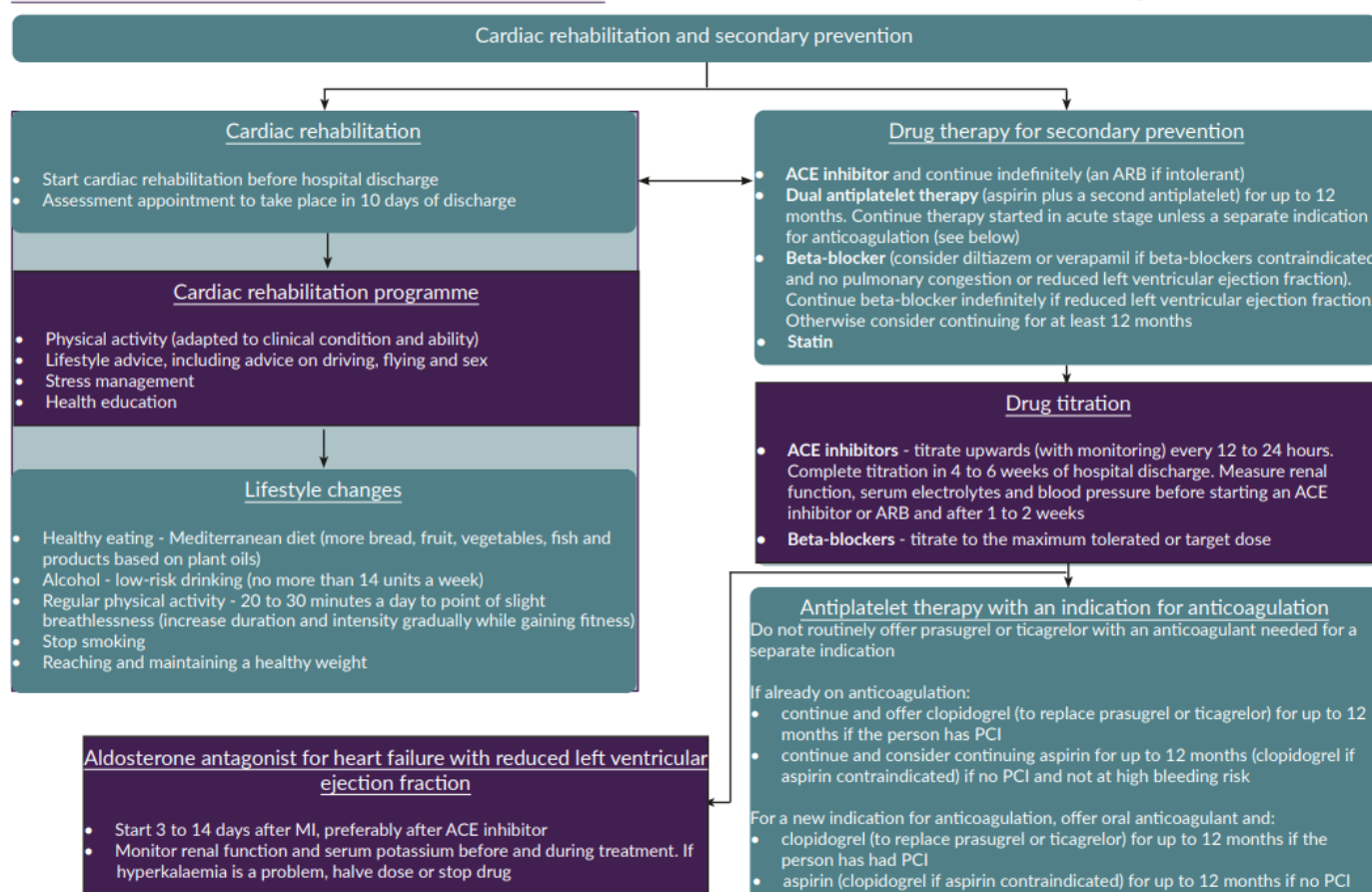
- December 2024: We added links to relevant technology appraisal guidance in the sections on dual antiplatelet therapy, coronary angiography with follow-on PCI, drug therapy for secondary prevention and people with reduced left ventricular ejection fraction.
- December 2021: Following a surveillance review we have updated recommendation 1.3.7 to say that either glycosylated haemoglobin (HbA1c) or fasting blood glucose may be used to test for diabetes. Recommendation 1.3.3 on using both tests before discharge from hospital in people with hyperglycaemia after acute coronary syndrome has not changed.

EMPFEHLUNGEN

1.4 Drug therapy for secondary prevention

Cardiac rehabilitation and secondary prevention

NICE National Institute for
Health and Care Excellence



This is a summary of the recommendations on cardiac rehabilitation and secondary prevention from NICE's guideline on acute coronary syndromes. See the guideline at www.nice.org.uk/guidance/NG185

© NICE 2020. All rights reserved. Subject to [Notice of rights](#).

- 1.4.1 For secondary prevention, offer people who have had MI treatment with the following drugs:
 - angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor
 - dual antiplatelet therapy (aspirin plus a second antiplatelet) unless they have a separate indication for anticoagulation (see the section on antiplatelet therapy for people with an ongoing separate indication for anticoagulation)
 - beta-blocker
 - statin. **[2007, amended 2020]**
- 1.4.2 Ensure that a clear management plan is available to the person who has had an MI and is also sent to the GP, including:
 - details and timing of any further drug titration
 - monitoring of blood pressure
 - monitoring of renal function. **[2013]**
- 1.4.3 Offer all people who have had an MI an assessment of bleeding risk at their follow-up appointment. **[2013]**
- 1.4.4 Rivaroxaban, with aspirin and clopidogrel, or aspirin alone, is recommended as an option in NICE technology appraisal guidance for preventing atherothrombotic events in people who have had an acute coronary syndrome with elevated cardiac biomarkers, taking bleeding risk into account. For full details, see the guidance on rivaroxaban (TA335, 2015).
- 1.4.5 Rivaroxaban plus aspirin is recommended as an option in NICE technology appraisal guidance for preventing atherothrombotic events in some people with coronary artery disease who are at high risk of ischaemic events, taking bleeding risk into account. For full details, see the guidance on rivaroxaban (TA607, 2019).

ACE inhibitors

- 1.4.6 Offer people who present acutely with an MI, an ACE inhibitor as soon as they are haemodynamically stable. Continue the ACE inhibitor indefinitely. **[2013]**
- 1.4.7 Titrate the ACE inhibitor dose upwards at short intervals (for example, every 12 to 24 hours) before the person leaves hospital until the maximum tolerated or target dose is reached. If it is not possible to complete the titration during this time, it should be completed within 4 to 6 weeks of hospital discharge. **[2013]**
- 1.4.8 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. **[2013]**
- 1.4.9 After an MI, offer people who are intolerant to ACE inhibitors, an ARB instead of an ACE inhibitor. **[2013]**
- 1.4.10 Renal function, serum electrolytes and blood pressure should be measured before starting an ACE inhibitor or ARB and again within 1 or 2 weeks of starting treatment. People should have appropriate monitoring as the dose is titrated upwards, until the maximum tolerated or target dose is reached, and then at least annually. More frequent monitoring may be needed in people who are at increased risk of deterioration in renal function. People with chronic heart failure should be monitored in line with the NICE guideline on chronic heart failure in adults. **[2007]**
- 1.4.11 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- to 6-week period) and continue indefinitely. **[2013]**

- 1.4.12 Offer people who have had an MI more than 12 months ago and who are intolerant to ACE inhibitors an ARB instead of an ACE inhibitor. **[2013]**

Antiplatelet therapy

- 1.4.13 Offer aspirin to all people after an MI and continue it indefinitely, unless they are aspirin intolerant or have an indication for anticoagulation (see the section on antiplatelet therapy for people with an ongoing separate indication for anticoagulation). **[2007, amended 2013]**
- 1.4.14 Offer aspirin to people who have had an MI more than 12 months ago and continue it indefinitely. **[2013]**
- 1.4.15 Continue dual antiplatelet therapy for up to 12 months after an MI unless contraindicated (see recommendations 1.1.11, 1.1.24, 1.1.25, 1.2.17, 1.2.21 and 1.2.22 for more information about dual antiplatelet therapy). **[2020]**
- 1.4.16 Ticagrelor with aspirin for up to 3 years is recommended as an option in NICE technology appraisal guidance for preventing atherothrombotic events in people who had an MI more than 12 months ago and are at high risk of a further event. For full details, see the guidance on ticagrelor (TA420, 2016).
- 1.4.17 For people with aspirin hypersensitivity who have had an MI, clopidogrel monotherapy should be considered as an alternative treatment. **[2007]**
- 1.4.18 People with a history of dyspepsia should be considered for treatment in line with the NICE guideline on gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults. **[2007, amended 2013]**
- 1.4.19 After appropriate treatment, people with a history of aspirin-induced ulcer bleeding whose ulcers have healed and who are negative for *Helicobacter pylori* should be considered for treatment in line with the NICE guideline on gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults. **[2007, amended 2013]**
- 1.4.20 Offer clopidogrel instead of aspirin to people who also have other clinical vascular disease, and who have:
 - had an MI and stopped dual antiplatelet therapy or
 - had an MI more than 12 months ago. **[2013]**
 - Clopidogrel is recommended as an option in NICE technology appraisal guidance to prevent occlusive vascular events in some people. For full details, see the guidance on clopidogrel (TA210, 2010).

Antiplatelet therapy for people with an ongoing separate indication for anticoagulation

- 1.4.21 For people who have a separate indication for anticoagulation, take into account all of the following when thinking about the duration and type (dual or single) of antiplatelet therapy in the 12 months after an acute coronary syndrome:
 - bleeding risk
 - thromboembolic risk
 - cardiovascular risk
 - person's wishes.
 - Be aware that the optimal duration of aspirin therapy has not been established, and that long-term continuation of aspirin, clopidogrel and oral anticoagulation (triple therapy) significantly increases bleeding risk. **[2020]**
- 1.4.22 For people already on anticoagulation who have had PCI, continue anticoagulation and clopidogrel for up to 12 months. If the person is taking a direct oral anticoagulant, adjust the dose according to bleeding risk, thromboembolic risk and cardiovascular risk. **[2020]**

- 1.4.23 For people with a new indication for anticoagulation who have had PCI, offer clopidogrel (to replace prasugrel or ticagrelor) for up to 12 months and an oral anticoagulant licensed for the indication, which best matches the person's:
 - bleeding risk
 - thromboembolic risk
 - cardiovascular risk
 - wishes. **[2020]**
- 1.4.24 For people already on anticoagulation, or those with a new indication, who have not had PCI (medical management, CABG), continue anticoagulation and, unless there is a high risk of bleeding, consider continuing aspirin (or clopidogrel for people with contraindication for aspirin) for up to 12 months. **[2020]**
- 1.4.25 Do not routinely offer prasugrel or ticagrelor in combination with an anticoagulant that is needed for an ongoing separate indication for anticoagulation. **[2020]**
- 1.4.26 For people with an ongoing indication for anticoagulation 12 months after an MI, take into consideration all of the following when thinking about the need for continuing antiplatelet therapy:
 - indication for anticoagulation
 - bleeding risk
 - thromboembolic risk
 - cardiovascular risk
 - person's wishes. **[2013]**

Beta-blockers

- 1.4.27 Offer people a beta-blocker as soon as possible after an MI, when the person is haemodynamically stable. **[2013]**
- 1.4.28 Communicate plans for titrating beta-blockers up to the maximum tolerated or target dose – for example, in the discharge summary. **[2013]**
- 1.4.29 Consider continuing a beta-blocker for 12 months after an MI for people without reduced left ventricular ejection fraction. **[2020]**
- 1.4.30 Discuss the potential benefits and risks of stopping or continuing beta-blockers beyond 12 months after an MI for people without reduced left ventricular ejection fraction. Include in the discussion:
 - the lack of evidence on the relative benefits and harms of continuing beyond 12 months
 - the person's experience of adverse effects. **[2020]**
- 1.4.31 Continue a beta-blocker indefinitely in people with reduced left ventricular ejection fraction. **[2013]**
- 1.4.32 Offer all people who have had an MI more than 12 months ago, who have reduced left ventricular ejection fraction, a beta-blocker whether or not they have symptoms. For people with heart failure plus reduced left ventricular ejection fraction, manage the condition in line with the NICE guideline on chronic heart failure in adults. **[2013]**
- 1.4.33 Do not offer people without reduced left ventricular ejection fraction 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. **[2013]**

Calcium channel blockers

- 1.4.34 Do not routinely offer calcium channel blockers to reduce cardiovascular risk after an MI. **[2007]**
- 1.4.35 If beta-blockers are contraindicated or need to be discontinued, diltiazem or verapamil may be considered for secondary prevention in people without pulmonary congestion or reduced left ventricular ejection fraction. **[2007]**
- 1.4.36 For people whose condition is stable after an MI, calcium channel blockers may be used to treat hypertension and/or angina. For people with heart failure with reduced ejection fraction, use amlodipine, and avoid verapamil, diltiazem and short-acting dihydropyridine agents in line with the NICE guideline on chronic heart failure in adults. **[2007, amended 2020]**

Potassium channel activators

- 1.4.37 Do not offer nicorandil to reduce cardiovascular risk after an MI. **[2007]**

Aldosterone antagonists in people with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction

- 1.4.38 For people who have had an acute MI and who have symptoms and/or signs of heart failure and reduced left ventricular ejection fraction, initiate treatment with an aldosterone antagonist licensed for post-MI treatment within 3 to 14 days of the MI, preferably after ACE inhibitor therapy. **[2007]**
- 1.4.39 People who have recently had an acute MI and have clinical heart failure and reduced left ventricular ejection fraction, but who are already being treated with an aldosterone antagonist for a concomitant condition (for example, chronic heart failure), should continue with the aldosterone antagonist or an alternative, licensed for early post-MI treatment. **[2007]**
- 1.4.40 For people who have had a proven MI in the past and heart failure due to reduced left ventricular ejection fraction, treatment with an aldosterone antagonist should be in line with the NICE guideline on chronic heart failure in adults. **[2007]**
- 1.4.41 Monitor renal function and serum potassium before and during treatment with an aldosterone antagonist. If hyperkalaemia is a problem, halve the dose of the aldosterone antagonist or stop the drug. **[2007]**

Statins and other lipid-lowering agents

- 1.4.42 Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of cardiovascular disease in line with recommendations on lipid-lowering treatment for secondary prevention in the NICE guideline on cardiovascular disease: risk assessment and reduction. **[2007]**

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)
am 19.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "coronary disease"]
2	[mh "acute coronary syndrome"]
3	[mh "myocardial infarction"]
4	(coronary NEAR/2 disease*):ti,ab,kw
5	(acute NEXT coronary NEXT syndrome*):ti,ab,kw
6	(chronic NEXT coronary NEXT syndrome*):ti,ab,kw
7	(coronary AND (Stenos* OR atheroscleros*)):ti,ab,kw
8	((cardiovascular OR cardiac OR coronary) NEAR/3 (event* OR death)):ti,ab,kw
9	(myocard* OR heart OR cardiovascular OR cardiac):ti,ab,kw AND (infarct* OR attack* OR arrest*):ti,ab,kw OR ((cardiovascular OR cardiogenic):ti,ab,kw AND stroke*:ti,ab,kw)
10	("NSTEMI" OR "STEMI" OR "AMI" OR "NQMI" OR "NQWMI" OR "NOMI" OR "OMI"):ti,ab,kw
11	(Post NEXT Infarct*):ti,ab,kw
12	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
13	#3 OR #9 OR #10
14	(#12 AND #13) OR #11
15	#14 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present, in Cochrane Reviews
17	#15 NOT #16

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 19.06.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	acute coronary syndrome[majr]
2	myocardial infarction[majr]
3	coronary[ti] AND (artery[ti] OR disease*[ti])
4	acute coronary syndrome*[ti]

#	Suchschritt
5	chronic coronary syndrome*[ti]
6	coronary[ti] AND (stenos*[ti] OR atheroscleros*[ti])
7	(myocardial[ti] OR heart[ti]) AND (ischemi*[ti] OR "ischaemi*" [ti])
8	((myocard*[ti] OR heart[ti] OR cardiovascular[ti] OR cardiac[ti]) AND (infarct*[ti] OR attack*[ti] OR arrest*[ti])) OR ((cardiovascular[ti] OR cardiogenic[ti]) AND stroke*[ti])
9	Post-Infarct*[tiab]
10	("NSTEMI"[tiab] OR "STEMI"[tiab] OR "AMI"[tiab] OR "NQMI"[tiab] OR "NQWMI"[tiab] OR "NOMI"[tiab] OR "OMI"[tiab])
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
15	coronary disease[majr]
16	(cardiovascular[ti] OR cardiac[ti] OR coronary[ti]) AND (event*[ti] OR death[ti])
17	#15 OR #16 OR #1 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
18	((myocard*[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR heart[tiab] OR cardiac[tiab]) AND (infarct*[tiab] OR attack*[tiab] OR arrest*[tiab])) OR ((cardiovascular stroke*[tiab] OR cardiogenic stroke*[tiab])
19	#17 AND (#2 OR #10 OR #18)
20	("NSTEMI"[ti] OR "STEMI"[ti] OR "AMI"[ti] OR "NQMI"[ti] OR "NOMI"[ti] OR "OMI"[ti])
21	#2 OR #8 OR #20
22	"coronary disease"[tiab:~2] OR "coronary diseases"[tiab:~2]
23	"acute coronary syndrome*" [tiab]
24	"chronic coronary syndrome*" [tiab]
25	coronary[tiab] AND (stenos*[tiab] OR atheroscleros*[tiab])
26	"cardiovascular event"[tiab:~3] OR "cardiovascular events"[tiab:~3] OR "cardiovascular death"[tiab:~3] OR "cardiac event"[tiab:~3] OR "cardiac events"[tiab:~3] OR "cardiac death"[tiab:~3] OR "coronary event"[tiab:~3] OR "coronary events"[tiab:~3] OR "coronary death"[tiab:~3]
27	#21 AND (#1 OR #15 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26)
28	#27 OR #9
29	#28 OR #19
30	(#29) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella

#	Suchschritt
	review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science"[tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
31	(#30) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
32	(#31) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
33	(#32) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
34	(#33) NOT (#14)
35	(#34) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
36	#34 NOT #35

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.06.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Al Said S, Kaier K, Sumaya W, Alsaïd D, Duerschmied D, Storey RF, et al.** Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) after acute myocardial infarction: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2024(1):Cd014678. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014678.pub2>.
2. **Bainey KR, Marquis-Gravel G, Belley-Côté E, Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, et al.** Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology 2023 focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. Can J Cardiol 2024;40(2):160-181.
3. **Brieger D, Cullen L, Briffa T, Zaman S, Scott I, Papendick C, et al.** National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: comprehensive Australian clinical guideline for diagnosing and managing acute coronary syndromes 2025. Heart Lung Circ 2025;34(4):309-397.
4. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Version 7, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer nvl-004. Berlin (GER): AWMF; 2024. [Zugriff: 22.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf.
5. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK; Version 7, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer nvl-004. Berlin (GER): AWMF; 2024. [Zugriff: 22.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004m_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf.
6. **Casula M, Casu G, Talanas G, Spano A, Tantry U, Bilotta F, et al.** Efficacy and safety of P2Y(12) monotherapy vs standard DAPT in patients undergoing percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized trials. Curr Probl Cardiol 2024;49(8):102635.
7. **Galli M, Laudani C, Occhipinti G, Spagnolo M, Gragnano F, D'Amario D, et al.** P2Y12 inhibitor monotherapy after short DAPT in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2024;10(7):588-598.
8. **Geravandi M, Nourabi M, Navabifar S, Geravandi M, Hooshanginezhad Z, Zand S, et al.** A comparison of the effects of ticagrelor and clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Pharmacol Toxicol 2024;25(1):93.
9. **Giacoppo D, Gragnano F, Watanabe H, Kimura T, Kang J, Park KW, et al.** P2Y(12) inhibitor or aspirin after percutaneous coronary intervention: individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Bmj 2025;389:e082561.
10. **Gragnano F, Cao D, Pirondini L, Franzone A, Kim HS, von Scheidt M, et al.** P2Y(12) Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events. J Am Coll Cardiol 2023;82(2):89-105.
11. **Guzman RB, Roberson MV, Teixeira L, Navalha DDP, Talavera A, Ahmad M, et al.** Ticagrelor monotherapy following short-term DAPT in ACS undergoing PCI: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv 2025;105(6):1381-1390.

12. **Harmouch W, Thakker R, Khalid MU, Khalife W, Kleiman N, Rangasetty U, et al.** Abbreviated ticagrelor based dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2025;75:64-70.
13. **Hasan SU, Pervez A, Shah AA, Shah SD, Aslam M, Arshad A, et al.** Safety outcomes of anti-platelet therapy post coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized control trials. *Perfusion* 2024;39(4):684-697.
14. **Iglesias JF, Assouline B, Chatelain Q, Musayeb Y, Degrauwe S, Roffi M.** P2Y₁₂ Inhibitor-based single antiplatelet therapy versus conventional dual antiplatelet therapy after newer-generation drug-eluting stent implantation in chronic and acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Heart Assoc* 2025;14(6):e036642.
15. **Joseph M, Krishna MM, Ezenna C, Pereira V, Ismayl M, Nanna MG, et al.** Short versus one-year dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: an updated meta-analysis. *Am J Cardiol* 2025;237:17-28.
16. **Kuno T, Watanabe A, Shoji S, Fujisaki T, Ueyama H, Takagi H, et al.** Short-term DAPT and DAPT de-escalation strategies for patients with acute coronary syndromes: a systematic review and network meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16(9):e013242.
17. **Lee YJ, Gao X, Lee SH, Kan J, Zhang JJ, Lee SJ, et al.** De-escalating dual antiplatelet therapy to ticagrelor monotherapy in acute coronary syndrome : a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2025;178(4):533-542.
18. **Mansuri Z, Ashraf H, Taikadan T, Rajith G, Ayesha A, Fatima U, et al.** Ticagrelor monotherapy after short duration of dual antiplatelet therapy compared to continued dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions: an updated meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2024;35(7):590-597.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acute coronary syndromes [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 22.06.2025]. (NICE guideline; Band NG185). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/resources/acute-coronary-syndromes-pdf-66142023361477>.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acute coronary syndromes. Evidence review for antithrombin therapy; evidence review C [online]. London (GBR): NICE.; 2020. [Zugriff: 25.06.2025]. (NICE guideline; Band NG185). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/evidence/c-antithrombin-therapy-pdf-8903796016>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Acute coronary syndromes. Evidence review for dual antiplatelet therapy; evidence review A [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 25.06.2025]. (NICE guideline; Band NG185). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/evidence/a-dual-antiplatelet-therapy-pdf-8903796014>.
22. **Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al.** 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2025;151(13):e771-e862.

23. **Singh S, Garg A, Tantry US, Bliden K, Abbott JD, Gurbel PA.** P2Y12 inhibitor monotherapy after short-term dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2024;224:1-8.
24. **Valgimigli M, Hong SJ, Gargano F, Chalkou K, Franzone A, da Costa BR, et al.** De-escalation to ticagrelor monotherapy versus 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with and without acute coronary syndromes: a systematic review and individual patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2024;404(10456):937-948.
25. **Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al.** 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(9):833-955.
26. **Webb ETP, Ipácio APM, da Hora DAB, Fukunaga CK, Camarotti MT, Corvelo APC, et al.** Ticagrelor monotherapy after $\leq$ 1-month DAPT vs continued DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol* 2024;49(12):102868.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzweid DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Behandlungsschemata und demografische Daten der Patienten (Kuno et al., 2023) [16]

	Comparison	Follo w-up (mont hs)	Patien t numb er	Age (Years)	Male	HTN	HLD	DM	Smoki ng	Previo us MI	Previo us PCI	Previo us CAB G	STEM I	NSTE MI	Unsta ble angina	PCI	DES	BM S
Trials comparing unguided de-escalation strategies with standard DAPT strategies																		
TOPIC* Cuisset et al. (24)	Unguided De-escalation	12	323	61±10	261 (81)	151 (47)	136 (42)	84 (26)	145 (45)	NA	NA	NA	117 (36)	206 (64)		323 (100)	297 (92)	8 (3)
	Standard DAPT with T or P		323	60±10	271 (84)	162 (50)	147 (46)	93 (29)	141 (44)	NA	NA	NA	140 (43)	183 (57)		323 (100)	288 (89)	16 (5)
HOST- REDUCE - POLYTE CH-ACS Kim et al. (11)	Unguided De-escalation	12	1170	59±9	1050 (90)	733 (63)	890 (76)	512 (44)	443 (38)	35 (3)	113 (10)	NA	173 (15)	308 (26)	689 (59)	1170 (100)	117 0 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with P		1168	59±9	1037 (89)	743 (64)	909 (78)	478 (41)	395 (34)	55 (5)	148 (13)	NA	153 (13)	283 (24)	732 (63)	1168 (100)	116 8 (100)	0 (0)
TALOS- AMI Kim et al. (12)	Unguided De-escalation	12	1349	60±11	1132 (84)	655 (49)	NA	362 (27)	670 (50)	NA	NA	3 (0.2)	734 (54)	615 (46)	0 (0)	1349 (100)	134 9 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with T		1348	60±11	1111 (82)	663 (49)	NA	369 (27)	674 (50)	NA	NA	1 (0.1)	721 (54)	627 (46)	0 (0)	1348 (100)	134 8 (100)	0 (0)

																	)	
Trials comparing guided selection strategies with standard DAPT strategies																		
POPular Genetics, Claassens et al. (27)	Genetic guided de-escalation	12	1242	62±11	925 (75)	521 (42)	260(21)	150 (12)	562 (46)	97 (8)	99 (8)	12 (1)	1242 (100)	0 (0)	0 (0)	1242 (100)	1167 (94)	60 (5)
	Standard DAPT with T		1246	61±12	937 (75)	511 (41)	255(21)	138 (11)	565 (46)	87 (7)	91 (7)	22 (2)	1246 (100)	0 (0)	0 (0)	1246 (100)	1174 (94)	50 (4)
TAILOR-PCI Pereira et al. (26)	Genetic guided escalation	12	2641	62 (29-95)	1993 (75)	1636 (62)	1363 (52)	733 (28)	648 (25)	387 (15)	612 (23)	196 (7)	574 (22)	749 (28)	830 (31)	2641 (100)	NA	NA
	Standard DAPT with C		2635	62 (21-93)	1990 (76)	1667 (63)	1384 (53)	695 (26)	637 (24)	371 (14)	612 (23)	188 (7)	574 (22)	792 (30)	792 (30)	2635 (100)	NA	NA
TROPICAL-ACS Sibbing et al. (25)	Platelet function-guided de-escalation	12	1304	59±10	275 (21)	793 (61)	546 (42)	240 (18)	591 (45)	140 (11)	173 (13)	46 (4)	731 (56)	573 (44)	0 (0)	1304 (100)	1003 (77)	224 (17)
	Standard DAPT with P		1306	59±10	283 (22)	806 (62)	529 (41)	287 (22)	591 (45)	153 (12)	186 (14)	39 (3)	722 (55)	584 (45)	0 (0)	1306 (100)	1002 (77)	208 (16)
ANTARCTIC Cayla et al. (28)	Platelet function-guided de-escalation	12	435	80 (77-84)	271 (62)	313 (72)	230 (53)	123 (28)	37 (9)	84 (19)	106 (24)	29 (7)	152 (35)	198 (46)	85 (20)	435 (100)	351 (81)	NA
	Standard DAPT with LP		442	81 (78-84)	262 (59)	318 (72)	242 (55)	124 (28)	38 (9)	66 (15)	113 (26)	23 (5)	150 (34)	220 (50)	72 (16)	442 (100)	350 (79)	NA
Trials comparing standard DAPT using clopidogrel, low-dose prasugrel, standard-dose prasugrel, or ticagrelor																		
PLATO Wallentin et al. (30)	Standard DAPT with T	12	9333	62	6678 (72)	6139 (66)	4347 (47)	2326 (25)	3360 (36)	1900 (20)	1272 (14)	532 (6)	3496 (38)	4005 (43)	1549 (17)	5978 (64)	1719 (18)	3921 (42)
	Standard DAPT with C		9291	62	6658 (72)	6044 (65)	4342 (47)	2336 (25)	3318 (36)	1924 (21)	1220 (13)	574 (6)	3530 (38)	3950 (43)	1563 (17)	5999 (65)	1757 (19)	3892 (42)

																		)
PHILO Goto et al. (38)	Standard DAPT with T	12	401	67±12	306 (76)	305 (76)	314 (78)	154 (38)	151 (38)	33 (8)	45 (11)	5 (1)	205 (51)	66 (17)	119 (30)	340 (85)	NA	NA
	Standard DAPT with C		400	66±11	307 (77)	290 (73)	289 (72)	123 (31)	157 (39)	31 (8)	42 (11)	1 (0.3)	210 (53)	74 (19)	109 (27)	338 (85)	NA	NA
TICAKO REA Park et al. (36)	Standard DAPT with T	12	400	63±11	297 (74)	223 (56)	208 (52)	116 (29)	146 (37)	25 (6)	41 (10)	4 (1)	170 (43)	148 (37)	82 (21)	326 (82)	NA	NA
	Standard DAPT with C		400	62±12	302 (76)	193 (48)	194 (49)	100 (25)	139 (35)	20 (5)	31 (8)	3 (1)	156 (39)	155 (39)	89 (22)	342 (86)	NA	NA
POPular AGE Gimbel et al. (39)	Standard DAPT with T	12	502	77 (73- 82)	325 (65)	365 (73)	325 (65)	150 (30)	62 (13)	136 (27)	122 (24)	86 (17)	0 (0)	423 (86)	52 (11)	242 (48)	224 (93)	6 (3)
	Standard DAPT with C		500	77 (73- 81)	313 (63)	362 (73)	323 (65)	146 (29)	67 (14)	121 (24)	98 (20)	84 (17)	0 (0)	424 (86)	54 (11)	232 (46)	219 (94)	2 (1)
TRITON- TIMI 38 Wiviott et al. (29)	Standard DAPT with P	15	6813	61 (53- 69)	NA (75)	NA (64)	NA (56)	NA (23)	NA (38)	NA (18)	NA (NA)	NA (8)	NA (26)	NA (74)		NA (99)	NA (47)	NA (48)
	Standard DAPT with C		6795	61 (53- 70)	NA (73)	NA (64)	NA (56)	NA (23)	NA (38)	NA (18)	NA (NA)	NA (7)	NA (26)	NA (74)		NA (99)	NA (47)	NA (47)
TRILOG Y-ACS [Patients < 75 yo] Roe et al. (35)	Standard DAPT with P	17	3620	62 (56- 68)	NA (64)	NA (80)	NA (58)	NA (39)	NA (23)	NA (43)	NA (27)	NA (15)	0 (0)	NA (68)	NA (32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Standard DAPT with C		3623	62 (56- 68)	NA (64)	NA (80)	NA (60)	NA (39)	NA (24)	NA (45)	NA (29)	NA (16)	0 (0)	NA (67)	NA (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TRILOG Y-ACS [Patients ≥ 75 yo] Roe et al. (34)	Standard DAPT with LP	17	1043	80 (77- 83)	523 (50)	910 (88)	618 (62)	363 (35)	76 (7)	426 (41)	214 (21)	179 (17)	0 (0)	829 (80)	214 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Standard DAPT with C		1040	79 (77- 83)	509 (49)	906 (87)	574 (58)	365 (35)	84 (8)	393 (38)	189 (18)	160 (15)	0 (0)	804 (77)	236 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PRASFIT ACS Saito et al. (33)	Standard DAPT with LP	12	685	65 (32- 95)	536 (78)	495 (72)	516 (75)	250 (37)	273 (40)	34 (5)	40 (6)	6 (1)	340 (50)	187 (27)	156 (23)	685 (100)	291 (43)	353 (52)
	Standard DAPT		678	66	538	491	500	237	279	35 (5)	45 (7)	4 (1)	341	213	124	678	278	353

	with C			(32-93)	(79)	(72)	(74)	(35)	(41)				(50)	(31)	(18)	(100)	(41)	(52)
Elderly-ACS II Savonitto et al. (32)	Standard DAPT with LP	12	713	80 (77-84)	419 (59)	554 (78)	332 (47)	215 (30)	62 (9)	137 (19)	145 (20)	59 (8)	298 (42)	344 (48)	71 (10)	707 (99)	630 (74)	151 (18)
	Standard DAPT with C		730	80 (77-84)	448 (61)	566 (78)	313 (43)	204 (28)	69 (9)	137 (19)	119 (16)	69 (10)	297 (41)	350 (47)	83 (12)	726 (99)	686 (76)	166 (19)
PRAGUE-18 Motovska et al. (37)	Standard DAPT with T	12	596	62 (45-80)	439 (74)	305 (51)	211 (35)	124 (21)	392 (66)	55 (9)	45 (8)	9 (2)	533 (89)	34 (6)	NA	591 (99)	384 (64)	179 (30)
	Standard DAPT with P		634	62 (43-79)	489 (77)	326 (51)	212 (33)	127 (20)	406 (64)	47 (7)	42 (7)	12 (2)	568 (90)	33 (5)	NA	629 (99)	418 (66)	168 (27)
ISAR-REACT5 Schupke et al. (31)	Standard DAPT with T	12	2012	65±12	1538 (76)	1432 (71)	1178 (59)	463 (23)	682 (34)	311 (16)	453 (23)	115 (6)	833 (41)	930 (46)	249 (12)	1676 (83)	NA	NA
	Standard DAPT with P		2006	65±12	1528 (76)	1384 (69)	1163 (58)	429 (21)	667 (33)	320 (16)	463 (23)	130 (7)	820 (41)	925 (46)	261 (13)	1701 (85)	NA	NA
Trials comparing short DAPT strategies followed by aspirin monotherapy with standard DAPT strategies																		
EXCELL-ET † Gwon et al. (45)	6-month DAPT [Aspirin]	12	722	63±10	470 (65)	525 (73)	543 (75)	272 (38)	198 (27)	47 (7)	67 (9)	11 (2)	19 (3)	350 (49) NA		722 (100)	722 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		721	62±10	461 (64)	532 (74)	550 (76)	278 (39)	186 (26)	27 (4)	62 (9)	7 (1)	26 (4)	349 (48) NA		721 (100)	721 (100)	0 (0)
I-LOVE-IT-2 Han et al (43).	6-month DAPT [Aspirin]	18	909	60±10	611 (67)	554 (61)	230 (25)	211 (23)	333 (37)	156 (17)	77 (9)	4 (0.4)	122 (13)	103 (11)	527 (58)	909 (100)	909 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		920	60±10	632 (69)	596 (65)	215 (23)	203 (22)	352 (38)	145 (16)	60 (7)	4 (0.4)	126 (14)	98 (11)	520 (57)	920 (100)	920 (100)	0 (0)
ISAR-SAFE ‡ Lohaus et al. (40)	6-month DAPT [Aspirin]	15	794	65 (57-73)	638 (80)	685 (87)	646 (82)	169 (21)	141 (18)	181 (23)	NA (NA)	47 (6)	158 (20)	207 (26)	429 (54)	794 (100)	794 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		807	65 (57-73)	663 (82)	719 (89)	666 (86)	198 (25)	136 (17)	178 (22)	NA (NA)	59 (7)	166 (21)	203 (25)	438 (54)	807 (100)	807 (100)	0 (0)

IVUS- XPL † Hong et al. (42)	6-month DAPT [Aspirin]	12	699	63±9	470 (67)	433 (63)	473 (68)	249 (36)	171 (25)	34 (5)	72 (10)	22 (3)	106 (15)		237 (34)	699 (100)	699 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		701	64±9	494 (70)	455 (65)	456 (65)	257 (37)	165 (24)	29 (4)	73 (10)	14 (2)	112 (16)		231 (33)	701 (100)	701 (100)	0 (0)
SMART- DATE Hahn et al. (44)	6-month DAPT [Aspirin]	18	1357	62±12	1016 (75)	669 (50)	322 (24)	365 (27)	506 (38)	30 (2)	65 (5)	NA (NA)	509 (38)	428 (32)	420 (31)	1357 (100)	1357 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		1355	61±10	1028 (76)	654 (49)	336 (25)	379 (28)	536 (40)	23 (2)	52 (4)	NA (NA)	514 (38)	425 (31)	416 (31)	1355 (100)	1355 (100)	0 (0)
RESET† Kim et al. (41)	3-month DAPT [Aspirin]	12	1059	62±9	682 (64)	660 (62)	611 (58)	316 (30)	267 (25)	19 (2)	37 (4)	2 (0.2)	156 (15)		432 (41)	1059 (100)	1059 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		1058	62±10	665 (63)	650 (61)	634 (60)	305 (29)	241 (23)	17 (2)	32 (3)	6 (0.6)	146 (14)		422 (40)	1058 (100)	1058 (100)	0 (0)
Trials comparing short DAPT strategies followed by P2Y12 inhibitor monotherapy with standard DAPT strategies																		
TWILIG HT-ACS ‡ Baber et al. (12)	3-month DAPT [P2y12i]	15	2273	64±11	1693 (74)	1534 (68)	NA (NA)	810 (36)	NA (NA)	578 (25)	778 (34)	201 (9)	0 (0)	1024 (45)	1249 (55)	2273 (100)	2273 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with T		2341	64±11	1760 (75)	1577 (67)	NA (NA)	804 (34)	NA (NA)	589 (25)	805 (34)	199 (9)	0 (0)	1096 (47)	1245 (53)	2341 (100)	2341 (100)	0 (0)
TICO Kim et al. (47)	3-month DAPT [P2y12i]	12	1527	61±11	1204 (79)	760 (50)	924 (61)	418 (27)	555 (36)	64 (4)	135 (9)	8 (1)	546 (36)	539 (35)	442 (29)	1527 (100)	1527 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with T		1529	61±11	1224 (80)	781 (51)	922 (60)	417 (27)	587 (38)	49 (3)	127 (8)	10 (1)	557 (36)	488 (32)	484 (32)	1529 (100)	1529 (100)	0 (0)

SMART-CHOICE ↑ Hahn et al. (48)	3-month DAPT [P2y12i]	12	1495	65±11	1087 (73)	921 (62)	673 (45)	570 (38)	424 (38)	62 (4)	172 (12)		164 (11)	239 (16)	467 (31)	1495 (100)	149 5 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		1498	64±11	1111 (74)	919 (61)	679 (46)	552 (37)	367 (25)	65 (4)	177 (12)		150 (10)	230 (15)	491 (33)	1498 (100)	149 8 (100)	0 (0)
GLOBAL LEADER S-ACS ‡ Tomaniak et al. (46)	1-month DAPT [P2y12i]	24	3750	NA	2880 (77)	2560 (69)	2178 (61)	809 (22)	1288 (34)	685 (18)	854 (23)	130 (4)	1062 (28)	1684 (45)	1004 (27)	3750 (100)	375 0 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with T		3737	NA	2883 (77)	2523 (68)	2211 (62)	795 (21)	1255 (34)	695 (19)	872 (23)	145 (4)	1030 (28)	1689 (45)	1018 (27)	3737 (100)	373 7 (100)	0 (0)
Trials comparing Extended DAPT strategies with standard DAPT strategies																		
DAPT*‡ Yeh et al. (49)	Extended DAPT	30	1805	58±11	NA (78)	NA (60)	NA (NA)	NA (21)	NA (42)	NA (19)	NA (16)	NA (4)	NA (47)	NA (53)	0 (0)	1805 (100)	180 5 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C or P		1771	58±11	NA (79)	NA (56)	NA (NA)	NA (21)	NA (42)	NA (20)	NA (15)	NA (6)	NA (47)	NA (53)	0 (0)	1771 (100)	177 1 (100)	0 (0)
DES LATE † Lee et al. (50)	Extended DAPT	36	2531	63±10	1749 (69)	1479 (58)	NA (NA)	709 (28)	693 (27)	103 (4)	313 (12)	NA (NA)	314 (12)	268 (11)	930 (37)	2531 (100)	253 1 (100)	0 (0)
	Standard DAPT with C		2514	63±10	1749 (70)	1423 (57)	NA (NA)	709 (28)	722 (29)	92 (4)	276 (11)	NA (NA)	314 (12)	266 (11)	971 (39)	2514 (100)	251 4 (100)	0 (0)
Trials comparing short DAPT strategies followed by aspirin monotherapy with Extended DAPT strategies																		
ITALIC † Didier et al. (51)	6-month DAPT [Aspirin]	24	926	62±11	750 (81)	603 (65)	625 (68)	336 (36)	473 (51)	144 (16)	226 (24)	61 (7)	67 (7)	145 (16)	188 (20)	926 (100)	926 (100)	0 (0)

	Extended DAPT		924	62±11	733 (80)	594 (64)	618 (67)	349 (34)	487 (53)	138 (15)	209 (23)	45 (5)	68 (7)	152 (17)	186 (20)	924 (100)	924 (100)	0 (0)
PRODIG Y ‡ Costa et al. (52)	6-month DAPT [Aspirin]	24	733	68±12	550 (75)	499 (68)	354 (48)	162 (22)	207 (28)	187 (26)	NA (NA)	NA (NA)	327 (45)	224 (31)	182 (25)	733 (100)	733 (100)	0 (0)
	Extended DAPT		732	68±12	555 (76)	510 (70)	370 (51)	165 (23)	185 (25)	179 (24)	NA (NA)	NA (NA)	321 (44)	226 (31)	183 (25)	732 (100)	732 (100)	0 (0)

Values are mean ± standard deviation, median (interquartile range) or No. (%).

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-156

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	26. Juni 2025

Indikation
Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>

Der Behandlungsstandard zur Sekundär- bzw. Tertiärprävention von Myokardinfarkten nach rezentem Herzinfarkt ist in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK¹ festgehalten. Die entsprechenden Maßnahmen sind zu unterteilen in

1. nicht medikamentöse Therapien,
2. invasive koronare Interventionen,
3. medikamentöse Maßnahmen – und
4. rehabilitative Interventionen.

Ad 1. nicht medikamentöse Therapien

Die NVL erwähnt hier

- A) Prinzipien der effektiven Gesprächsführung zur Steigerung der Therapieadhärenz². Eine kontinuierliche und langfristige Änderung der Verhaltensmuster in kleinen Schritten ist meist nachhaltiger als rasche und einschneidende Veränderungen³. Dies bedeutet in der primärärztlichen Versorgung in erster Linie die kontinuierliche Betreuung der Patient*innen im Rahmen des Disease Management Programms (DMP) KHK.
- B) nach Abschluss bzw. im Rahmen der regelhaft stattfindenden kardiologischen Rehabilitation ein regelmäßiges körperliches Training⁴, zur Prüfung der individuellen Belastbarkeit eine Ergometrie⁵.
- C) eine kaloriengerechte, ballaststoffreiche Ernährung, die reich an Früchten und Gemüse ist und wenig gesättigte Fette enthält [2],^{6, 7, 8}.
- D) eine salzarme Ernährung⁹
- E) eine Reduktion des Alkoholkonsums auf nicht mehr als 20g/d für Männer und nicht mehr als 10 g/d für Frauen¹⁰
- F) die Beendigung eines Nikotinkonsums als effektivste sekundär- bzw. tertiärpräventive Maßnahme^{11, 12}
- G) Aufklärung über Stressreduktion¹³, ggfs. psychotherapeutische Hilfen¹⁴.

Ad 2. invasive koronare Interventionen

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach einem Myokardinfarkt profitieren die Betroffenen davon, wenn nicht nur die den Infarkt verursachende Koronarstenose, sondern bei Mehrgefäßerkrankung auch weitere Stenosen mittels perkutaner Intervention (PCI) dilatiert werden^{15,16,17}.

Ad 3. medikamentöse Maßnahmen

Die NVL KHK gibt hier Empfehlungen zu folgenden Medikamentengruppen:

- A) Thrombozytenaggregationshemmer
- B) Lipidsenker
- C) Betarezeptorenblocker
- D) ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten
- E) Aldosteronantagonisten
- F) SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga
- G) Gripeschutzimpfung

A) Thrombozytenaggregationshemmer

Die NVL KHK empfiehlt hier, zunächst zu unterscheiden, ob unabhängig vom gerade abgelaufenen Infarkt eine Indikation zur oralen Antikoagulation besteht. Existiert eine solche Indikation nicht, empfiehlt sie als erste Wahl Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg¹⁸ – und bei Kontraindikationen/Unverträglichkeit Clopidogrel¹⁹.

Nach Erscheinen der NVL erschien eine Metaanalyse²⁰, in der nach PCI nach Abschluss einer doppelten Plättchenhemmung (DAPT) mit einer Monotherapie eingesetzte P2Y12-Hemmer (in der Regel Clopidogrel) mit ASS verglichen wurde – mit dem Ergebnis einer Überlegenheit hinsichtlich relevanter kardiovaskulärer Endpunkte (HR 0,77; 95%-CI 0,67-

0,89). Da neben der Infarkt- und Insult-Rate nur die kardiovaskuläre und nicht die Gesamtsterblichkeit gesenkt wurde, empfiehlt die DEGAM einen Ersatz von ASS durch Clopidogrel nur für Personen mit besonders hohem Risiko für einen vorzeitigen Tod nach Myokardinfarkt.

=> Nach Myokardinfarkt soll 12 Monate lang ein P2Y12-Inhibitor zusätzlich zu ASS angeboten werden.

In der Zulassungsstudie PLATO²¹ konnte für Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel ein Überlebensvorteil bei 1-jähriger Gabe nachgewiesen werden, für Prasugrel dagegen im in direkten Vergleich in TRITON-TIMI 38²² dagegen nicht. Im direkten Vergleich kam es in ISAR-REACT 5²³ zu einer Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Ticagrelor. Die Studie war aber nicht verblindet, ihre Power-Kalkulation war nicht nachvollziehbar, und sie konnte nicht metaanalytisch bestätigt werden, sodass nach akutem Koronarsyndrom (ACS) weiterhin vorrangig Ticagrelor als Teil einer DAPT für 12 Monate eingesetzt und nur bei Unverträglichkeit (v.a. Luftnot) auf Prasugrel ausgewichen werden sollte.

=> nach Myokardinfarkt sollte bevorzugt Ticagrelor eingesetzt werden.

Ebenfalls nach Veröffentlichung der NVL KHK wurde eine Metaanalyse²⁴ veröffentlicht, die es nahe legt, je nach Blutungsrisiko ASS als Teil einer DAPT nur für 1-3 Monate und einen P2Y12-Inhibitor bis Ende des 12. Monats nach Infarkt als Monotherapie einzusetzen und dann wieder auf eine ASS-Monotherapie umzustellen. Es kam nicht zu weniger größeren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) unter Monotherapie mit Ticagrelor, aber zu über 50% weniger größeren Blutungen.

=> ASS sollte je nach Blutungsrisiko nach 1-3 Monaten beendet, danach sollte bis Ende des Jahres nur Ticagrelor gegeben – und danach wieder auf ASS umgestellt werden.

Bei gleichzeitig bestehender unabhängiger Indikation für eine Antikoagulation empfiehlt die NVL KHK eine doppelte Gerinnungshemmung aus Clopidogrel + Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen (NOAK) für 12 Monate^{25,26} oder eine dreifache aus ASS, Clopidogrel und Phenprocoumon für möglichst kurze Zeit, meist für 1-3 Monate (mit ASS) sowie weitere 6 Monate eine duale Therapie (Clopidogrel + Phenprocoumon). Bei einer solchen Triple-Therapie mit Phenprocoumon sollte die INR, um Blutungen zu vermeiden, im Bereich zwischen 2,0 und 2,5 liegen.

Die Zulassungsstudien zum Einsatz von NOAK als Teil einer dualen Gerinnungshemmung^{27,28} hatten als primären Endpunkt die Häufigkeit größerer Blutungen. In den jeweiligen Warfarin-Kontrollgruppen war eine für eine Triple-Therapie zu hohe Ziel-INR von 2,0-3,0 angestrebt worden, was einem unfairen Vergleich gleichkommt. Eine Vergleichsstudie mit Apixaban²⁹ war sogar wegen einer höheren Blutungsrate vorzeitig abgebrochen worden – die Intervention hatte keinen Vorteil gezeigt.

Ein systematischer Review³⁰ zu 6 RCTs mit 29.667 Patient*innen, die nach akutem Koronarsyndrom NOAK erhielten, zeigte einen Nutzen nur nach STEMI (OR 0,85), allerdings war die Blutungs-Rate verdreifacht (OR 3,17), sodass nicht von einem Netto-Nutzen ausgegangen werden kann.

=> die DEGAM empfiehlt darum vorrangig weiterhin die nach Möglichkeit kurze Anwendung einer Triple-Therapie aus ASS (nur für 1-3 Monate), Clopidogrel (für 6-12 Monate und Phenprocoumon auf Dauer.

Länger als 12 Monate nach Infarkt bzw. bei chronischer KHK sollte ausschließlich antikoaguliert werden³¹.

B) Lipidsenker

Hier empfiehlt die NVL KHK den Einsatz von Statinen als erste Wahl. Bei Nebenwirkungen soll die Statin-Dosis reduziert oder auf ein anderes Statin umgestellt werden.

Eine systematische Untersuchung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

(AKdÄ)³²³³ ergab, dass es zur Sekundär- bzw. Tertiärprävention kardialer Ereignisse 3 randomisierte Studien³⁴³⁵³⁶ zum Vergleich unterschiedlicher Lipidsenkungs-Ziele gibt. Alle drei RCTs waren nicht verblindet (PROBE-Design) und damit verzerrungsanfällig, in zwei von drei Studien hatte eine stärkere LDL-Senkung keinen Vorteil. In keiner der Studien wurde mit einer fixen Statin-Dosis verglichen.

Ein solcher Vergleich war in der LODESTAR-Studie³⁷ durchgeführt worden – ohne einen signifikanten Unterschied im Ergebnis zwischen einer LDL-Dosistitration und einer fixen Hochdosis eines Statins. Die Studie war merkwürdigerweise als Nichtunterlegenheits-Studie angelegt worden – dabei war die untersuchte Intervention die deutlich intensivere. Zusammenfassend ist der Nutzen einer LDL-Dosistitration nicht belegt, woraus sich die **=> Empfehlung von DEGAM und AKdÄ in der NVL ergibt, Statine bei chronischer KHK wie auch nach Myokard in fixer Dosis einzusetzen.**

Für die Dosis des verwendeten Statins fand der zitierte Lipid-Leitfaden der AKdÄ zwei relevante Metaanalysen³⁸³⁹ zu insgesamt 6 randomisierten Studien.

Die metaanalytische Auswertung zeigte: eine hohe Statin-Dosis (Atorvastatin 40-80 mg, Rosuvastatin 10-20 mg) reduziert im Vergleich zu einer moderaten (Simvastatin 20-40 oder Pravastatin 40 mg) die kardiovaskuläre wie auch die Gesamt-Sterblichkeit nicht. Die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte wird um 1,0% gesenkt – um den Preis von 1% mehr Muskelschmerzen, 0,8% mehr neuen Diabetes-Diagnosen und 0,9% mehr Leberwert-Erhöhungen.

=> Hieraus ergibt sich die Empfehlung von DEGAM und AKdÄ in der NVL KHK, dass über Intensität/Höhe der fixen Dosierung eines Statins partizipativ entschieden werden soll.

Nur im ersten Vierteljahr nach Myokardinfarkt ist die Exzess-Mortalität besonders stark erhöht⁴⁰. Eine pragmatische Konsequenz aus dieser prognostischen Studie kann es sein, nach Myokardinfarkt Atorvastatin 40 oder 80 mg in einer N3-Packung zu verordnen – und danach mit den Patient*innen über die weitere Statin-Dosis zu sprechen.

Wenn ein Statin in Hochdosis eingesetzt werden soll, sollte Atorvastatin vor Rosuvastatin der Vorzug gegeben werden. Rosuvastatin ist im direkten Vergleich zu Atorvastatin⁴¹ mit deutlich mehr neuen Diabetes-Diagnosen und Katarakt-Operationen assoziiert.

=> Nach Einschätzung der DEGAM sollte Rosuvastatin überhaupt nicht eingesetzt werden.

=> Simvastatin soll wegen einer ungünstigen Nutzen-Schaden-Relation nicht in einer Dosis von 80 mg verwendet werden⁴².

Zu Ezetimib liegen nur Daten aus der IMPROVE-IT-Studie⁴³ vor. Darin war in der Kontrollgruppe teils die nicht mehr empfohlene Simvastatin-Dosis von 80 mg eingesetzt worden. Die Sterblichkeit sank durch den Einsatz von Simvastatin nicht, die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte um 1,7%.

Bempedoinsäure wurde in der CLEAR-Outcomes-Studie⁴⁴ untersucht. Auch Bempedoinsäure senkt die Sterblichkeit nicht. Auf 94 Personen, die 3,4 Jahre lang Bempedoinsäure erhielten, wurde ein nicht tödlicher Myokardinfarkt verhindert. Die Wahrscheinlichkeit von Gichtanfällen und Gallensteinen stieg um jeweils 1%. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von CLEAR-Outcomes werden auch durch die etwas fragwürdigen Einschlusskriterien eingeschränkt („unable ore unwilling to take statins....“). Auch PCSK-9-Hemmer senken die Sterblichkeit nicht⁴⁵⁴⁶. In FOURIER waren keine Patient*innen im ersten Jahr nach Myokardinfarkt eingeschlossen worden, und in der Subgruppe mit europäischen Patient*innen wurde die Infarktrate nicht gesenkt.

C) Betarezeptorenblocker

Zum Einsatz von Betarezeptorenblockern empfiehlt die NVL KHK den Einsatz für ein Jahr nach Myokardinfarkt und danach eine individuelle Entscheidung (i.E. Fortsetzung nur, wenn Bluthochdruck und/oder pektanginöse Beschwerden eine Weiterführung der Behandlung erzwingen)^{47, 48}.

D) ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten

Die NVL KHK sieht für Hemmer des RAA-Systems keine eigenständige Indikation jenseits der Notwendigkeit der Senkung eines erhöhten Blutdruckes oder der Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) im Echokardiogramm[47].

E) Aldosteronantagonisten

Auch für Aldosteronantagonisten sieht die NVL KHK keine eigenständige Indikation jenseits einer behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz.

Der routinemäßige Einsatz von Spironolacton zeigte in einem nach Veröffentlichung der NVL publizierten RCT⁴⁹ keine Vorteile.

F) SGLT-2-Hemmer und GLP-1-Analoga

Hier verweist die NVL KHK bei komorbidem Diabetes auf die NVL Diabetes.

Nach Veröffentlichung der NVL KHK wurde ein RCT⁵⁰ publiziert, der auch bei erhöhtem Risiko für kardiale Dekompensation keinen Vorteil einer Therapie mit Empagliflozin feststellen konnte.

G) Gripeschutzimpfung

In Übereinstimmung mit der Ständigen Impfkommision der deutschen Ärzteschaft (StiKo)⁵¹ empfiehlt die NVL KHK Patient*innen mit KHK⁵² eine jährliche Grippeimpfung – insbesondere auch zur Senkung der Infarktrate⁵³.

Nach Publikation der NVL KHK erschienen einige Studien^{54,55} zum Einsatz von Colchizin nach akutem Koronarsyndrom. Darin konnte ein Effekt auf kardiovaskuläre Todesfälle und Re-Infarkte nachgewiesen werden. Die hohe Rate an unerwünschten Wirkungen lassen entsprechende Empfehlungen zum Einsatz von Colchizin noch als verfrüht erscheinen.

Ad 4. rehabilitative Interventionen

Die NVL KHK empfiehlt einen möglichst raschen Übergang von der Frühmobilisation zur Anschlussheilbehandlung nach Myokardinfarkt – nach Möglichkeit innerhalb weniger Tage⁵⁶. Darin sollen individuelle Trainingsprogramme die Grundlage bilden, die Patient*innen bei der beruflichen und sozialen Wiedereingliederung unterstützt, Symptome einer psychischen Belastung erfasst und bedarfsweise behandelt und Angehörigen angeboten werden, sie mit in die Beratung mit einzubeziehen.

Die Langzeitbetreuung soll in der Regel durch den Hausarzt/die Hausärztin erfolgen, den Betroffenen soll die Teilnahme am DMP KHK angeboten werden⁵⁷.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Spezielle Situationen sind bereits oben benannt

Referenzliste:

- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie KHK <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>, letzter Zugriff am 22.6.2025
- ² Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37:2315–81
- ³ Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2010; 122:406–41
- ⁴ Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2016(1):CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub3.
- ⁵ Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), Bjarnason-Wehrens B. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Clin Res Cardiol. Suppl 2009; 4(4 Suppl):1–44.
- ⁶ Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006; 354:1601–13
- ⁷ Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. Eur J Clin Nutr 2009; 63(2 Suppl):S22–S33
- ⁸ Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 2014; 349:g4490.
- ⁹ Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344:3–10
- ¹⁰ Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1339–47
- ¹¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsum: Registernummer 076-006, Version 2015-02. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>
- ¹² Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010; 121:750–8
- ¹³ Albus C, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Psychokardiologie: Praxisrelevante Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139:596–601
- ¹⁴ Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014; 129:1350–69
- ¹⁵ Reddy R, Howard J, Jamil Y et al. Percutaneous coronary revascularization strategies after myocardial infarction. A systematic review and network meta-analysis. JACC 2024;84:276-294
- ¹⁶ Campo C, Böhm F, Engström T et al. Complete vs. Culprit-Only Revascularization in Older Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis. Circulation 2024;150: 1508-1516
- ¹⁷ Böhm F, Mogensen B, Engström T et al. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. N Engl J Med 2024;390:1481-92
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006. http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.

- 20 Giaccoppo D, Gragnano F, Watanabe H et al. P2Y12 inhibitor or aspirin after percutaneous coronary intervention: individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2025;389: e082561
- 21 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;361:1045-57
- 22 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
- 23 Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M et al. Ticagrelor or prasugrel in acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381:1524-1534
- 24 Valgimigli M, Gragnano F, Branca M et al. Ticagrelor or clopidogrel monotherapy vs dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. A systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA Card* 2024;9:437-448
- 25 Marquis-Gravel G, Mehta SR, Valgimigli M, et al. A Critical Comparison of Canadian and International Guidelines Recommendations for Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *The Canadian journal of cardiology* 2020; 36:1298–307
- 26 Mishra A, Singh M, Acker WW, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2019; 74:82–90
- 27 Cannon C, Bhatt D, Oldgren J et al. for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2017;377: 1513-1524
- 28 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
- 29 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
- 30 Chiarito M, Cao D, Cannata F et al. Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2018;3:234-241
- 31 Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969–74
- 32 Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 1.0. 2023.
https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf.
- 33 Bundesärztekammer (BÄK). Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Version 2.0. 2023.
https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf
- 34 Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al.: Low density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 2264-2276
- 35 Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al.: Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018;41:1275-1284
- 36 Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al.: A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19
- 37 Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al for the LODESTAR investigators. Treat-to-target oder high-intensity statin in patients with coronary artery disease. *JAMA* 2023;329:1078-87
- 38 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376: 1670-1681
- 39 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/evidence/c-statins-efficacy-and-adverse-effects-pdf-13253901663>. NICE guideline May 2023 NG 238 (CG181)
- 40 Thrane P, Olesen K, Thim T et al. 10-Year Mortality After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Compared to the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:2615-2625
- 41 Lee YJ, Hong SJ, Kang W et al on behalf of the LODESTAR investigators. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ* 2023;383:e075837

-
- ⁴² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. 2023 (NICE Guideline; 181). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
- ⁴³ Cannon C, Blazing M, Giugliano et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397
- ⁴⁴ Nissen S, Lincoff A, Brennan D et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364
- ⁴⁵ Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722
- ⁴⁶ Schwartz G, Steg P, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107
- ⁴⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Adams P, Benett I, et al. MI: Secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Partial update of NICE CG 48. Methods, evidence and recommendations. 2013 (NICE Clinical Guideline; 48). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg172/evidence/myocardial-infarction-secondary-prevention-full-guideline-248682925>.
- ⁴⁸ Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127:939–53
- ⁴⁹ Jolly S, d'Entremont M, Pitt B et al. Routine Spironolactone in Acute Myocardial Infarction, *N Engl J Med* 2025;392:643-652
- ⁵⁰ Butler J, Jones W, Udell J et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;390:1455-1466
- ⁵¹ Ständige Impfkommision am Robert Koch Institut (STIKO). Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch- Institut (RKI). Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut - 2017/2018. *Epidemiol Bull RKI* 2017(34):333–80
- ⁵² Mara Dos Santos Barbetta L, Correia ETO, Gismondi RAOC, et al. Influenza Vaccination as a Prevention Therapy for Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med.* 2023;136:466-475
- ⁵³ Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378:345–53
- ⁵⁴ Samuel M, Berry C, Dubé MP et al. Long-term trials of colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2025; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf174>
- ⁵⁵ d'Entremont MA, Poorthuis MHF, Fiolet ATL, et al. Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials. *Eur Heart J* 2025; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf210>
- ⁵⁶ Iliou M-C, Pavy B, Martinez J, et al. Exercise training is safe after coronary stenting: A prospective multicentre study. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22:27–34
- ⁵⁷ Kirsch F, Becker C, Schramm A, et al. Patients with coronary artery disease after acute myocardial infarction: Effects of continuous enrollment in a structured Disease Management Program on adherence to guideline-recommended medication, health care expenditures, and survival. *Eur J Health Econ* 2020; 21:607–19

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-156

Verfasser	
Name der Institution	DGf Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) DGf Innere Medizin e.V. (DGIM) DGf Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGTHG) DGf Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR)
Datum der Erstellung	15. Juli 2025

Indikation
Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<u>Antwort</u> 1. Behandlungsstandard: Der Behandlungsstandard prophylaktischer Maßnahmen bei Erwachsenen mit vor kurzem stattgehabtem Myokardinfarkt beinhaltet im Wesentlichen die beiden Punkte Lebensstilmodifikationen und medikamentöse Therapie [1-3]. Sollte nach der Akutversorgung des Myokardinfarktes allerdings eine komplexe KHK oder Mehrgefäßerkrankung verbleiben, sind auch invasive Maßnahmen (Bypasschirurgie, PCI) von Bedeutung, um die Rate von Reinfarkten zu senken [4]. Die Wahl der invasiven Maßnahmen erfolgt in Abhängigkeit vom Koronarbefund des Patienten und seinen Begleiterkrankungen. Die Kernpunkte zu Lebensstilmodifikationen und medikamentöser Therapie nach Myokardinfarkt sind Folgende: <i>Lebensstilmodifikationen [1-3]:</i>

- Beendigung des Rauchens
Unterstützung der Patienten durch Beratungsgespräche (5A Schema, Raucherentwöhnungskurse), ggf. Nikotinersatztherapie (NET) und rezeptpflichtige Medikamente (Bupropion, Vareniclin, Cytisin).
- Körperliche Aktivität
Anleitung zu körperlicher Aktivität; die Intensität muss nach Myokardinfarkt individuell festgelegt werden. Dies ist abhängig von der Schwere der klinischen Befunde sowie von einem ärztlich supervidierten Belastungstest. Im Allgemeinen werden mindestens 30 Minuten moderates Ausdauertraining an den meisten Tagen der Woche empfohlen.
- Gesunde Ernährung
Mediterranes Ernährungsmuster; bei Übergewichtigen und Adipösen Gewichtsreduktion durch kaloriengerechte Ernährung (Ziel ist in erster Linie die Reduktion des Bauchumfangs und in zweiter Linie ein „gesundes Körpergewicht“ mit einem BMI von 20-25 kg/m²). Kein oder maximal moderater Alkoholkonsum.

Medikamentöse Therapie [1-3]:

- Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)
Duale TAH mit ASS und einem P2Y₁₂-Hemmer (Ticagrelor, Prasugrel) für 12 Monate, hiernach Monotherapie.
- Lipidsenkende Therapie
Für Patienten nach Myokardinfarkt besteht ein Zielwert für das LDL-Cholesterin von <55 mg/dl (1,4 mmol/l). Zahlreiche Studiendaten belegen die prognostischen Effekte einer Erreichung dieser niedrigen LDL-Cholesterin Zielwerte in kardiovaskulären Hochrisiko-Gruppen, also auch bei Myokardinfarkt-Patienten [5-7].
Allerdings zeigen aktuelle „real world“ Daten, dass ein Großteil der Patienten die LDL-Cholesterin Zielwerte in der Langzeitversorgung nicht erreicht [8-10]
Die kardiologischen Leitlinien empfehlen eine „treat to target“ Strategie, d.h. es erfolgt eine intensive Anbindung der Patienten mit Kontrollen der Werte und Eskalation der lipidsenkenden Medikamente, bis der LDL-Cholesterin-Zielwert erreicht ist.
Der Beginn sollte mit oralen Medikamenten (Statinen, Ezetimib, Bempedoinsäure) erfolgen, wenn erforderlich wird eine s.c. Therapie mit den PCSK9-Antikörpern Evolocumab/Alirocumab oder dem PCSK9-Synthesehemmer Inclisiran ergänzt.
- Falls ein Diabetes mellitus vorliegt (ein Screening diesbezüglich ist bei Myokardinfarkt-Patienten obligatorisch): Behandlung mit GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT2-Inhibitoren, der anzustrebende HbA_{1c} ist individuell in Abhängigkeit von Lebensalter und Komorbiditäten festzulegen
- Einstellung eines arteriellen Hypertonus, wobei der Zielbereich in Abhängigkeit von Lebensalter und Komorbiditäten festzulegen ist.
- Falls Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen: Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie (gemäß den entsprechenden Leitlinien).
- Impfungen, u.a. zur Prophylaxe von Influenza-Infektionen, gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission der deutschen Ärzteschaft [11].

2. Versorgungsstrukturen:

Um Präventionsmaßnahmen zu unterstützen sollten in den ersten Wochen nach einem Myokardinfarkt stationäre oder ambulante Rehabilitationsmaßnahmen stattfinden, die nachgewiesene prognostische Effekte haben [12, 13]. Hierbei sind auch die Wiedereingliederung in die Arbeitswelt bei Berufstätigen sowie Stressmanagement wichtige Punkte der Rehabilitation.

In der langfristigen Betreuung der Patienten sind neben dem Disease Management Programm (DMP) „Chronische KHK“ durch niedergelassene Ärzte auch die ambulanten Herzgruppen zu nennen. Durch den Gruppeneffekt professionell angeleiteter ambulanter Herzgruppen können Patienten nachhaltig darin bestärkt werden, Präventionsmaßnahmen dauerhaft beizubehalten [14].

Des Weiteren haben langfristige intensive Präventions-Programme, die durch nicht-ärztliche Fachkräfte unter ärztlicher Supervision angeleitet werden, große Effektivität in der Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren nachgewiesen [15, 16]. Für diese Fachkräfte gibt es in Deutschland seit 2022 ein standardisiertes Ausbildungs-Curriculum („Kardiovaskuläre Präventions-Assistenz“) [17].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Antwort

Alle Patienten nach Myokardinfarkt zählen gemäß den Präventions-Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) bzw. der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) zur höchsten Risikokategorie („very high risk“), so dass die Präventionsempfehlungen für diese Patientengruppe insgesamt einheitlich sind [1].

Es kann aber individuelle Gründe geben, von den o.g. Behandlungsstandards abzuweichen: Das betrifft u.a. Patienten mit hohem Blutungsrisiko (Anpassung der TAH) oder gebrechliche Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (weniger intensive Therapieziele bei „frailty“). Bei jungen Patienten mit frühen Rezidiv-Ereignissen können hingegen „supramaximale“ Zielwerte der Langzeitprävention vereinbart werden, mit dann entsprechend intensiver Medikation.

Referenzliste:

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D *et al*: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021, 42(34):3227-3337.
2. Gielen S, Wienbergen H, Reibis R, König W, Weil J, Landmesser U: Kommentar zu den neuen Leitlinien (2021) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologie* 2022, 16;439–454.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M *et al*: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023, 44(38):3720-3826.
4. Doenst T, Bonow RO, Bhatt DL, Falk V, Gaudino M: Improving Terminology to Describe Coronary Artery Procedures: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021, 78(2):180-188.
5. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376(9753):1670-1681.
6. Wulff AB, Mortensen MB, Nordestgaard BG: Low-density lipoprotein cholesterol cannot be too low after a myocardial infarction. *J Intern Med* 2023, 294(5):540-542.
7. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Luscher TF, Catapano AL, Ray KK: Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 2018, 39(27):2540-2545.
8. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrieres J *et al*: Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023, 29:100624.
9. Kerniss H, Mata Marin LA, Clemens K, Litfin C, Seidel-Sarpong A, Hanses U, Ruehle S, Schmucker J, Osteresch R, Fach A *et al*: Long-term risk factor management and adverse events in patients with early-onset myocardial infarction-a "real-world" study. *Clin Res Cardiol* 2025, 114(6):719-728.
10. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F, Masana L, Pedersen TR, Schiele F, Steg G *et al*: Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl* 2020, 42:e49-e58.
11. Nationale Herz-Allianz: Impfungen für Herzpatientinnen und -patienten: Datenlage und Empfehlungen der STIKO, ESC UND DGK. <https://herzmedizin.de> 2025 (accessed 30.06.2025).
12. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, Barbati G, Antonini-Canterin F, Bernardi G, Maras P, Sinagra G: Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2019, 40(8):678-685.

13. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH: Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 2020, 27(16):1756-1774.
14. Wienbergen H, Schwaab B, Bjarnason-Wehrens B, Guha M, Laszlo R, Burgstahler C, von Haehling S, Halle M, Zahn R, Hambrecht R: Ärztliche Betreuung von ambulanten Herzgruppen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauserkrankungen (DGPR). *Kardiologie* 2021, 11:11-18.
15. Wienbergen H, Fach A, Meyer S, Meyer J, Stehmeier J, Backhaus T, Michel S, Kraemer K, Osteresch R, Schmucker J *et al*: Effects of an intensive long-term prevention programme after myocardial infarction - a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019, 26(5):522-530.
16. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G *et al*: Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371(9629):1999-2012.
17. Wienbergen H, Jacobs M, Schwaab B, Albus C, Landmesser U, Hambrecht R: Curriculum „Kardiovaskuläre Präventions-Assistenz der DGK“. *Kardiologie* 2022, 16:34-37

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-156

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	16. Juli 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Prophylaxe von ischämischen kardiovaskulären Ereignissen bei Erwachsenen mit atherosklerotischer koronarer Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt (MI) zusätzlich zu Standardtherapien
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bei der Frage zur Vergleichstherapie handelt sich um ein sehr umfangreiches und komplexes Thema. Die adressierte Patientengruppe und somit die Therapieindikation ist nicht exakt beschrieben, insbesondere bleibt unklar, 1. welcher Behandlungszeitraum nach „vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt“ genau gemeint ist, 2. ob ein ST-Elevations-Myokardinfarkt oder ein Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt vorgelegen hat, 3. ob eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder ggf. eine operative Myokardrevaskularisation durchgeführt wurde, 4. ob die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) durch das Infarktereignis eingeschränkt ist, 5. ob zusätzlich zur „atherosklerotischen koronaren Herzerkrankung und vor kurzem stattgefundenem Myokardinfarkt“ weitere Diagnosen und kardiovaskuläre Befunde vorliegen, die eine spezielle Therapie zur Prophylaxe von ischämischen Ereignissen erfordern. Von all diesen Faktoren hängt es ab, welche Therapie als evidenzbasierte Standardtherapie angesehen wird. Unter der Annahme, dass im Rahmen des Myokardinfarktes eine PCI durchgeführt wurde, besteht bei Krankenhausentlassung die prognoseverbessernde Therapie zur Prophylaxe ischämischer Ereignisse gemäß Leitlinien in:

- **dualer Thrombozytenaggregationshemmung** mit ASS und einem potenten P2Y₁₂-Hemmer (Prasugrel oder Ticagrelor) für zwölf Monate nach akutem Koronarsyndrom (I A Indikation) (1). Zur Verringerung des Blutungsrisikos kann eine verkürzte duale Thrombozytenaggregationshemmung (ein bis drei Monate) mit nachfolgender Monotherapie mit ASS oder einem P2Y₁₂-Hemmer, alternativ eine Deeskalationsstrategie mit Wechsel von einem potenten P2Y₁₂-Hemmer auf Clopidogrel in Kombination mit ASS nach ein bis sechs Monaten erwogen werden (1).
- **Langzeittherapie mit ASS** in einer Dosierung von 75–100 mg/d nach Beendigung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung dauerhaft (I A Indikation) (1-3).
 - Bei Unverträglichkeit von ASS als Alternative **Clopidogrel** 75 mg/d (I A Indikation) (2).
 - Bei hohem Risiko für ischämische Ereignisse und ohne hohes Blutungsrisiko sollte das Hinzufügen einer zweiten antithrombotischen Substanz zur sekundären Langzeitprävention erwogen werden (IIa A Indikation) (2). Bei Patientinnen und Patienten nach Myokardinfarkt, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für ein Jahr vertragen haben, sollte eine erweiterte, intensivierte antithrombotische Therapie mit einem P2Y₁₂-Hemmer (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) in Kombination mit niedrig dosiertem ASS erwogen werden (2).
 - Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse und ohne hohes Blutungsrisiko, die nach Myokardinfarkt eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit **Ticagrelor** erhalten hatten, kann eine Monotherapie mit Ticagrelor erwogen werden (IIb C Indikation) (2).
 - Bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung, hohem Risiko für ischämische Ereignisse und ohne hohes Blutungsrisiko sollte eine erweiterte, intensivierte antithrombotische Therapie mit ASS 100 mg/d in Kombination mit niedrig dosiertem Rivaroxaban (2 x 2,5 mg/d) erwogen werden (IIa A Indikation) (2).
- **Statin** als Langzeittherapie (I A Indikation) (1-3) zur Senkung des LDL-C auf die Zielwerte und um mindestens 50 % des Ausgangswertes. Wenn der LDL-C-Zielwert mit der maximal verträglichen Statindosis nicht erreicht wird,
 - Kombination mit Ezetimib (I B Indikation) (1-3), wenn LDL-C-Zielwert darunter nicht erreicht wird,
 - Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor (I A Indikation) (1-3),
 - bei Statinintoleranz Kombination von Ezetimib und Bempedoinsäure (I B Indikation) (2).
- **Betablocker** bei einer LVEF ≤ 40 % unabhängig von Zeichen der Herzinsuffizienz (I A Indikation) sowie bei allen Patientinnen und Patienten für ein Jahr nach Myokardinfarkt unabhängig von der LVEF (IIa B Indikation), sofern keine Kontraindikationen für eine Betablockertherapie vorliegen (1).
- **ACE-Hemmer** bei reduzierter LVEF ≤ 40 %, Diabetes, Hypertonus, chronischer Niereninsuffizienz, Zeichen der Herzinsuffizienz, sofern keine Kontraindikationen für einen ACE-Hemmer vorliegen (I A Indikation) (1, 2). Eine routinemäßige Therapie mit ACE-Hemmern nach Myokardinfarkt unabhängig von der LVEF sollte insbesondere bei sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erwogen werden (IIa A Indikation) (1, 2).
- **Impfungen** gegen Influenza (I A Indikation) (1) nach Myokardinfarkt) und COVID-19 jährlich im Herbst sowie gegen Pneumokokken (2) (STIKO-Empfehlung).

- **Kardiologische Rehabilitation** so früh wie möglich nach Myokardinfarkt (I A Indikation) (1).
- **Aufnahme eines gesunden Lebensstils** (I B Indikation (1) bzw. I A Indikation (2)): Beendigung des Tabakkonsums, regelmäßige körperliche Aktivität, Reduzierung sitzender Tätigkeit, gesunde Ernährung, Alkoholrestriktion, Normalgewicht anstreben, Stressbewältigung.
- **Optimale Einstellung sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren** (I A Indikation) (1, 2), insbesondere:
 - **arterielle Hypertonie:** Blutdruck < 130/80 mmHg, sofern vertragen (1, 2),
 - **Diabetes mellitus:** HbA_{1c} < 7 %. Einstellung des Diabetes vorzugsweise mit **SGLT-2-Inhibitoren** (Empagliflozin, Canagliflozin oder Dapagliflozin) (I A Indikation) (2, 4) und **GLP-1-Rezeptor Agonisten** (I A Indikation) (2, 4) unabhängig vom HbA_{1c}-Wert oder Metformin (IIa C Indikation) (4).
- **Antiinflammatorische Therapie** mit niedrig dosiertem Colchicin sollte erwogen werden (IIb A bzw. IIa A Indikation) (1, 2).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Indikation für eine dauerhafte Antikoagulation besteht die Standardtherapie zur Verhinderung ischämischer Ereignisse in einer bis zu einwöchigen antithrombotischen Dreifachtherapie mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) und einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und nachfolgend einer dualen antithrombotischen Therapie mit einem DOAK und einem Thrombozytenaggregationshemmer (vorzugsweise Clopidogrel) für bis zu zwölf Monate. Anschließend erfolgt eine Monotherapie mit einem DOAK (I A Indikation) (1).

- Bei niedrigem Ischämierisiko und erhöhtem Blutungsrisiko kann erwogen werden, die duale antithrombotische Therapie mit einem DOAK und einem Thrombozytenaggregationshemmer nach sechs Monaten zu beenden mit nachfolgender DOAK-Monotherapie (IIb B Indikation) (19).
- Bei hohem Ischämierisiko sollte erwogen werden, die antithrombotische Dreifachtherapie mit einem DOAK und einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung für länger als eine Woche bis zu einem Monat durchzuführen mit nachfolgender dualer antithrombotischer Therapie mit einem DOAK und einem Thrombozytenaggregationshemmer für zwölf Monate nach Myokardinfarkt (IIa C Indikation) (1).
- Bei hohem Blutungsrisiko sollten Rivaroxaban und Dabigatran für die Dauer der begleitenden Thrombozytenaggregationshemmung in reduzierter Dosis gegeben werden (IIa B Indikation) (1).

Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

- Bei Patientinnen und Patienten mit pAVK und koronarer Herzerkrankung, hohem Risiko für ischämische Ereignisse und ohne hohes Blutungsrisiko sollte eine erweiterte, intensiviertere

antithrombotische Therapie mit ASS 100 mg/d in Kombination mit niedrig dosiertem Rivaroxaban (2 x 2,5 mg/d) erwogen (I A Indikation) (1-3).

Bei reduzierter **linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 40 % und Vorliegen einer infarktbedingten Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)** unter o. g. Therapie kommen als weitere Therapieoptionen infrage:

- **Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten** bei reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 40 % und Zeichen der Herzinsuffizienz unter Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker (I A Indikation (5, 6)), wenn keine Niereninsuffizienz oder eine Hyperkaliämie vorliegen.
- **SGLT-2-Inhibitoren** Dapagliflozin oder Empagliflozin (I A Indikation) (5, 6).
- **Diuretika** (insbesondere Schleifendiuretika) bei Zeichen der Kongestion (I C Indikation) (5, 6).
- **Sacubitril/Valsartan** in aufsteigender Dosierung anstelle eines ACE-Hemmers, wenn weitere Symptome bestehen trotz optimierter medikamentöser Therapie, einer Ejektionsfraktion ≤ 35 % und wenn ACE-Hemmer gut toleriert wurden (I B Indikation) (5, 6).
- **Unverträglichkeit von ACE-Hemmern:** stattdessen Gabe eines **Angiotensin Rezeptor Blockers** (I B Indikation) (5).
- **Sinustachykardie in Ruhe ≥ 70 /min (EMA: ≥ 75 /min)** trotz maximal tolerierter Betablockerdosis, ACE-Hemmer und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist und bei einer Ejektionsfraktion ≤ 35 %: Gabe von **Ivabradin** (IIa B Indikation) (5).
- **Digoxin:** bei Sinusrhythmus, reduzierter linksventrikulärer Funktion und Zeichen der Herzinsuffizienz unter Betablocker, ACE-Hemmer und Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (IIb B Indikation) (5).
- **Eisenmangel:** intravenöse Eisensubstitution (IIa A Indikation) (5, 6).

Referenzliste:

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024 Sep 29;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, Langfassung. AWMF-Register-Nr. nvl-004; Version 7.0, 2024. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-004>.
4. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.