

THERAPIE

EMPFEHLUNG



Berufsverband
Interventioneller
Kardiologen

***Optimale orale
Thrombozytenaggregationshemmung
(TAH) bei Patienten mit und nach
akutem Koronarsyndrom (ACS):
Wann beginnen, womit und wie lange?***

Sigmund Silber, Bernhard Witzenbichler, Ernst Vester

Therapiehinweise des Berufsverbandes Interventioneller Kardiologen e.V (BIK)

Autoren Update 2016: S. Silber, E. Vester, B. Witzenbichler

Autoren der ersten Ausgabe 2012: S. Silber, T. Helms,
H.-J. Berger, P. Braun, S. Hoffmann, A. Schäfer, E. Vester

1. Hintergrund

Die Entwicklung der Sterbeziffer des akuten Myokardinfarkts in Deutschland zeigt eine anhaltend rückläufige Tendenz: Während 1980 noch 153 Männer und 87 Frauen - jeweils pro 100.000 Einwohner - am akuten Herzinfarkt verstarben, waren es 2013 73 Männer und 56 Frauen.¹ Diese positive Entwicklung war zunächst das Ergebnis der Thrombolyse, die dann weitgehend durch die primäre perkutane Koronarintervention abgelöst wurde - unterstützt durch den zunehmenden Einsatz von Statinen und neueren, wirksameren antithrombotischen Medikamenten, flankiert durch effizientere Notarztsysteme und moderne Rehabilitationsmaßnahmen. Diese medizinischen Errungenschaften führten dazu, dass in der zuletzt veröffentlichten Bundesamtstatistik der häufigsten Todesursachen in Deutschland der akute Myokardinfarkt mit 5,5% an zweiter Stelle steht (2014: 48181 Verstorbene) - aber im Gegenzug die chronische ischämische Herzkrankheit mit 8,0% an die erste Stelle der Todesursachen getreten ist (2014: 69890 Verstorbene).² An vierter Stelle steht die Herzinsuffizienz mit 5,1% (44551 Verstorbene), so dass die drei genannten Herzerkrankungen mit insgesamt 18,6% die häufigsten Todesursachen darstellen.² Dies gilt insbesondere auch für Frauen, bei denen das Mammakarzinom mit 4,0% an die 4. Stelle hinter den Herzerkrankungen (18,8%) getreten ist.²

Ziel einer weiteren Verbesserung der Therapie der koronaren Herzkrankheit muss es unverändert sein, die Häufigkeit und Sterblichkeit des akuten Myokardinfarktes und seiner Folgen, insbesondere der Herzinsuffizienz, weiter zu reduzieren. Ein Baustein

in diesem Konzept ist die Optimierung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei und nach akutem Koronarsyndrom: Während früher hierzu lediglich die Kombination von ASS und Clopidogrel zur Verfügung stand, sollte heute bevorzugt als „ASS-Partner“ Prasugrel oder Ticagrelor verabreicht werden. Die vorliegende Therapieempfehlung ist eine Entscheidungshilfe, wann ASS mit Prasugrel bzw. mit Ticagrelor oder weiterhin mit Clopidogrel kombiniert werden soll.

2. Definition des akuten Koronarsyndroms (ACS)

Das ACS umfasst je nach Symptomatik und objektiven Befunden drei verschiedene Syndrome (Tab. I): den akuten Myokardinfarkt mit persistierender ST-Streckenhebung (STEMI), den akuten Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (IAP). NSTEMI und IAP werden oft zum NSTEMI-ACS zusammengefasst. Ein (vermutlich) neu aufgetretener Linksschenkelblock (LSB) ist - bei entsprechender Symptomatik - zunächst wie ein STEMI anzusehen. Beim STEMI genügt zur Diagnosestellung die Symptomatik und das EKG; das Ergebnis der Enzymdiagnostik muss nicht abgewartet werden. Beim NSTEMI-ACS unterscheidet ein positives Troponin zwischen NSTEMI und IAP (Tab. I). Als „positives Troponin“ wird ein relevanter Anstieg oder Abfall des Troponin T- oder I-Spiegels bei Kontrolle nach 3 - 6 Stunden gewertet.^{3, 4} Bei Verwendung eines hoch- bzw. ultrasensitiven Tests^{5, 6} von Troponin I könnte die Wartezeit im Rahmen der Diagnostik eines NSTEMI von bisher 3 - 6 Stunden auf eine Stunde verkürzt werden.

	STEMI	NSTEMI	instabile Angina
Symptomatik	+	+	+
EKG	ST-Hebung oder neuer LSB	mit oder ohne ST-Senkung	mit oder ohne ST-Senkung
Troponin	(meist noch) negativ	positiv	negativ
Herzinfarkt	ja (aufgrund der ST-Hebung)	ja (aufgrund des Troponins)	nein

Tabelle 1: Definition der drei Formen des akuten Koronarsyndroms (ACS). Der NSTEMI und die instabile Angina pectoris werden oft als NSTEMI-ACS zusammengefasst. Näheres (einschl. der neuen Definition von „Troponin positiv“) siehe Text.

3. Unterschiedliche Wirkungsmechanismen der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

Der klassische TAH ist die Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®), sie hemmt die Thromboxan (TX) A₂ Synthese durch irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase-I (Tab. 2). Die Antagonisten des ADP-Rezeptors (genauer gesagt des P2Y₁₂ Rezeptors) gliedert man entsprechend ihrer chemischen Struktur in Thienopyridine und Pyrimidin (CPTP)-Derivate. Das früher eingesetzte Thienopyridin Ticlopidin spielt heute aufgrund seiner unerwünschten Wirkungen keine nennenswerte Rolle mehr. Das Thienopyridin Clopidogrel war über viele Jahre der klassische P2Y₁₂ Antagonist, das Thienopyridin Prasugrel ist die konsequente Weiterentwicklung des Clopidogrelmoleküls.⁷

Eine völlig andere chemische Struktur liegt dem Ticagrelor zugrunde: Dieses Pyrimidinderivat ist einerseits ein P2Y₁₂ Antagonist, andererseits werden ihm durch seine Hemmung des Typ I „Equilibra-

tive Nucleoside Transporters“ (ENT-1) eine Erhöhung der lokalen Adenosin-Konzentration und somit zusätzliche pleiotrope protektive Eigenschaften zugesprochen.^{8,9} Cilostazol ist ein Phosphodiesterase (PDE)-III Inhibitor.¹⁰⁻¹³ Er ist in Deutschland zugelassen (z. B. Pletal[®]), wird aber in der Kardiologie nur selten eingesetzt. Zu dieser Substanzgruppe zählt man auch das früher häufiger eingesetzte Dipyridamol. Das Vorapaxar ist ein selektiver Inhibitor des Protease aktivierten Rezeptors-I (PAR-I).¹⁴

4. Definitionen von DAPT, DAT, TAT, Triple- und Monotherapie

Unter DAPT (Dual Anti-Platelet Therapy) versteht man die Kombination zweier oraler TAH unterschiedlicher Mechanismen, klassischerweise also ASS mit einem ADP (P2Y₁₂) Antagonisten. Im Gegensatz hierzu ist die DAT (Dual Antithrombotic Therapy) definiert als Kombination eines oralen TAH mit einem oralen Antikoagulans (OAK), entweder mit einem Vitamin-K Antagonisten (VKA) oder mit einem direkt wirksamen Nicht-Vitamin-K Antagonisten (NOAK, Tab. 2). Der Begriff TAT (Triple Antithrombotic Therapy) ist nicht eindeutig definiert: einerseits versteht man hierunter die klassische Triple-Therapie als Kombination einer DAPT mit einer vollen OAK, also z. B. ASS + Clopidogrel + Phenprocoumon oder ASS + Clopidogrel + NOAK (Tab. 2). Andererseits ergab sich eine gewisse Verwirrung, als der Begriff TAT auch für eine dreifache TAH verwendet wurde, z. B. ASS + Clopidogrel + Cilostazol.¹⁰⁻¹³

Orale Thrombozytenaggregationshemmer		Orale Antikoagulanzen	
Substanz	Mechanismus	Substanz	Mechanismus
ASS	TXA ₂ Inhibitor	Phenprocoumon Acenocoumarol, Warfarin	VKA
Ticlopidin Clopidogrel Prasugrel	ADP (P2Y ₁₂ Antagonisten)		
Ticagrelor	ADP (P2Y ₁₂ Antagonist) und ENT-I Blocker	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Direkte Faktor X Inhibitoren
Cilostazol	PDE-III Inhibitor	Dabigatran	Direkter Faktor IIa (Thrombin) Inhibitor
Voraxapar	PAR-I Inhibitor		

Tabelle 2: Orale antithrombotische Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung (links) oder Hemmung der plasmatischen Gerinnung (rechts). Erklärung der Abkürzungen siehe Text.

Bei Verwendung des Begriffs „Monotherapie“ (oder „Single-Therapie“) muss exakt angegeben werden, welche der antithrombotischen Substanzen gemeint ist (Tab. 2).

5. Bedeutung der DAPT bei ACS

Im Zentrum der Therapie der koronaren Herzerkrankung steht unverändert die möglichst lebenslange TAH mit ASS.^{15, 16} Die Überlegenheit der Kombination von ASS mit einem P2Y₁₂ Rezeptorantagonisten bei NSTEMI-ACS im Vergleich zur ASS Monotherapie wurde erstmals 2001 in der CURE-Studie¹⁷ dokumentiert und 2005 für den STEMI in der CLARITY-Studie.¹⁸ Somit wurde damals die DAPT mit ASS + Clopidogrel neuer Standard in der Therapie des ACS - unabhängig davon, ob eine PCI durchgeführt wurde oder nicht.¹⁹

6. Das „Clopidogrel-Problem“

Im März 2010 gab die FDA in den USA, gefolgt von ähnlichen Mitteilungen in Europa, eine Warnung heraus, dass einige Menschen aufgrund ihrer speziellen genetischen Veranlagung nicht oder nur gering imstande sind, das Clopidogrel zu verstoffwechseln.²⁰ Clopidogrel ist ein Prodrug und muss erst in seine wirksame Metaboliten überführt werden. Bei diesen komplexen Stoffwechselfvorgängen steht das Cytochrom CYP2C19 im Mittelpunkt. Aufgrund verschiedener Genotypen kann es somit vorkommen, dass das Clopidogrel schwächer oder gar nicht wirkt.²¹ In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen schlechter Prognose und ungenügendem Ausmaß der Plättchenhemmung postuliert.²² Eine weitere Studie konnte zeigen, dass man bei heterozygoten Varianten die Clopidogrel-Dosis um das 3- bis 4-fache (300 mg pro Tag) erhöhen muss, um eine adäquate Wirkung zu erzielen.²³ Bei homozygoten Trägern ist eine Dosiserhöhung wirkungslos.²³ Erfreulicherweise ist sowohl Prasugrel²⁴ als auch Ticagrelor²⁵ unabhängig von dieser genetischen Variationsbreite wirksam.

Dementsprechend zeigte Prasugrel^{7, 26} 2007 in der TRITON-TIMI 38-Studie bei Patienten mit ACS unter einer ASS Basistherapie seine Überlegenheit im Vergleich zu Clopidogrel²⁷⁻²⁹ (Tab. 3). Prasugrel ist in Deutschland seit Februar 2008 als Efient® erhältlich. 2009 dokumentierte Ticagrelor³⁰ seine Vorteile im Rahmen der PLATO-Studie: die DAPT ASS + Ticagrelor war der DAPT von ASS + Clopidogrel bei Patienten mit ACS überlegen³¹⁻³³ (Tab. 4). Ticagrelor ist in Deutschland seit Dezember 2010 als Brilique® zugelassen.

	Clopidogrel gesamt (n = 6795)	Prasugrel gesamt (n = 6813)	Clopidogrel STEMI (n = 1765)	Prasugrel STEMI (n = 1769)	Clopidogrel NSTEMI-ACS (n = 5030)	Prasugrel NSTEMI-ACS (n = 5044)
Primärer Endpunkt	12,1 %	9,9 %*	12,4 %	10,0 %*	12,1 %	9,9 %*
Gesamtmortalität	3,2 %	3,0 %	4,3 %	3,3 %	2,4 %	2,6 %
Kardiovaskuläre Mortalität	2,4 %	2,1 %	3,4 %	2,4 %	1,8 %	1,8 %
Nichttödlicher Myokardinfarkt	9,5 %	7,3 %*	9,0 %	6,8 %*	9,8 %	7,5 %*
Stentthrombose	2,4 %	1,1 %*	2,8 %	1,6 %*	2,2 %	1,0 %*
Blutung (TIMI major)*	1,8 %	2,4 %*	2,1 %	2,4 %	1,6 %	2,4 %*

Tabelle 3: Ergebnisse der randomisierten TRITON-TIMI 38 Studie: Nach 15 Monaten war der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall) in der Gesamtgruppe von Patienten mit STEMI und NSTEMI-ACS im Vergleich zu Clopidogrel zu Gunsten von Prasugrel signifikant (* = $p < 0,05$) verringert, ebenso die Rate an definitiven bzw. wahrscheinlichen Stentthrombosen. #Nach Ausschluss der Patienten mit Bypassoperation war die Blutungsrate unter Prasugrel signifikant erhöht.

	Clopidogrel gesamt (n = 9291)	Ticagrelor gesamt (n = 9333)	Clopidogrel STEMI (n = 3530)	Ticagrelor STEMI (n = 3496)	Clopidogrel NSTEMI-ACS (n = 5513)	Ticagrelor NSTEMI-ACS (n = 5554)
Primärer Endpunkt	11,7 %	9,8 %*	10,1 %	8,5 %*	12,5 %	10,6 %*
Gesamtmortalität	5,9 %	4,5 %*	5,6 %	4,5 %	5,8 %	4,4 %*
Kardiovaskuläre Mortalität	5,1 %	4,0 %*	5,5 %	4,5 %	4,9 %	3,7 %*
Nichttödlicher Myokardinfarkt	6,9 %	5,8 %*	5,7 %	4,2 %*	7,8 %	7,0 %
Stentthrombose	2,9 %	2,2 %*	3,6 %	2,4 %	2,2 %	1,8 %
Blutung (TIMI major)*	2,2 %	2,8 %*	2,0 %	2,4 %	2,3 %	2,9 %*

Tabelle 4: Ergebnisse der randomisierten PLATO Studie: Nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall) in der Gesamtgruppe von Patienten mit STEMI (als endgültige Diagnose) und NSTEMI-ACS im Vergleich zu Clopidogrel zu Gunsten von Ticagrelor signifikant (* = $p < 0,05$) verringert, ebenso die Rate an definitiven bzw. wahrscheinlichen Stentthrombosen. #Nach Ausschluss der Patienten mit Bypassoperation war die Blutungsrate unter Ticagrelor signifikant erhöht.

7. Entscheidungshilfen bei der Wahl des geeigneten „ASS Partners“

a) Pharmakologische Eigenschaften

Prasugrel und Ticagrelor unterscheiden sich erheblich in ihren chemischen und pharmakologischen Eigenschaften (Tab. 5). Grundsätzlich ist das Ticagrelor im Gegensatz zu Prasugrel kein Prodrug; es ist aber zu berücksichtigen, daß ein lang wirksamer Metabolit vorliegt. Ticagrelor blockiert die Thrombozyten im Gegensatz zu Prasugrel reversibel, was bedeutet, dass die bei stärkeren Blutungen verabreichten Thrombozytenkonzentrate auch teilweise inaktiviert werden können. Weitere Einzelheiten sind Tab. 5 zu entnehmen.

	Prasugrel	Ticagrelor
Chemische Grundstruktur	Thienopyridin	Pyrimidin (CPTP)
Hemmung des P2Y₁₂ (ADP)-Rezeptors der Thrombozyten	irreversibel	reversibel
Prodrug	ja	“nein” (aktiver, lang wirksamer Metabolit)
empfohlenes Absetzen vor Bypass-OP	5 - 7 Tage	5 - 7 Tage
Initialdosis	6 Tabletten (60 mg)	2 Tabletten (180 mg)
Erhaltungsdosis	1 Tablette/d (à 10 mg oder 5 mg)	2 Tabletten/d (à 90mg)

Tabelle 5: Pharmakologische Unterschiede zwischen Prasugrel und Ticagrelor.

b) Wissenschaftliche Analyse der Studienergebnisse

Gesamtergebnisse

Beide Studien (TRITON und PLATO) sind vorbildlich geplante und durchgeführte Studien.^{34, 35} Der „Evidence-Based Medicine Score“



	Prasugrel	Ticagrelor
ACS-Therapiestrategie:	invasiv	invasiv oder konservativ
konservativ-medikamentös	0 %	28 %
Revaskularisationsstrategie:	PCI	PCI oder Bypass-OP
Bypass-OP Anteil:	1 %	10 % der Gesamtgruppe bzw. 14% der Invasiven
PCI-Anteil:	99 %	64 %
STEMI Anteil:	26 %	38 %
Clopidogrel-Vorbehandlung erlaubt	nein	ja
Loading mit Clopidogrel:	rel. spät, 300 mg	rel. früh, 300- 600 mg

Tabelle 6: Die wichtigsten Unterschiede der beiden grossen Studien mit Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit ASS bei Patienten mit ACS.

erreichte für beide Studien den Höchstwert von 10.³⁶ Der primäre Endpunkt ist in beiden Studien praktisch identisch (klinischer kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall). Beide Studien waren positiv, d. h. beide haben den primären Endpunkt erreicht.

Allerdings sind die Studien nicht direkt vergleichbar (Tab. 6). TRITON war eine PCI-Studie, während in PLATO auch konservatives Vorgehen oder eine Bypassoperation vorgesehen war. Wichtig sind die unterschiedlichen Anteile an Patienten mit PCI bzw. Bypassoperation. Diese und weitere Einzelheiten gehen aus Tab. 6 hervor. Betrachtet man die mittlere Risikosenkung sowie das entsprechende Vertrauensintervall, ergibt sich - trotz aller methodischer Unterschie-

de beider Studien - die in Abb. 1 dargestellte vergleichbare Reduktion des primären Endpunktes - jeweils im Vergleich zu Clopidogrel.

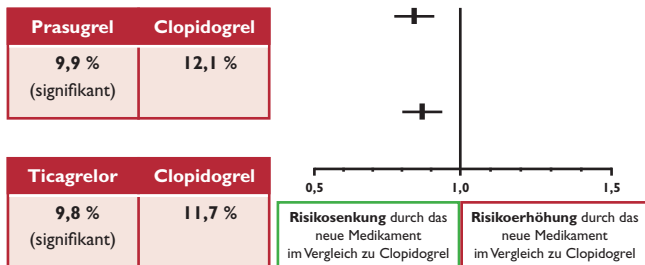


Abbildung 1: Relative Risikosenkung des primären Endpunktes durch Prasugrel (oben, TRITON-Studie) oder Ticagrelor (unten, PLATO-Studie) im Vergleich zu Clopidogrel: Dargestellt ist der Mittelwert und das Konfidenzintervall.

Untergruppenanalysen

Grundsätzlich sind Untergruppenanalysen immer kritisch zu betrachten.^{37, 38} Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Wirkung von Prasugrel bzw. von Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in den Untergruppen STEMI und NSTEMI-ACS. Die STEMI-Daten zu beiden Substanzen bedürfen einer eingehenderen Diskussion. Die signifikante Reduktion des primären Endpunktes in der Gesamtgruppe der STEMI Patienten in der TRITON-TIMI 38 Studie (Tab. 3) war zwar vor allem auf die Patienten mit sekundärer PCI zurückzuführen,²⁸ nach Ausschluss von Patienten mit periprozeduralem Infarkt war der Vorteil von Prasugrel gegenüber Clopidogrel jedoch konsistent und ohne Interaktion zwischen primärer und sekundärer PCI.³⁹ Zur PLATO-Untergruppenanalyse von Ticagrelor bei Patienten mit STEMI liegen zwei Publikationen vor: Während in

der Originalpublikation 2009 die Patienten mit gesichertem STEMI (als Entlassungsdiagnose) analysiert wurden (Tab. 4),³¹ folgte 2010 die Veröffentlichung der Patienten mit der Aufnahmediagnose ST-Streckenhebung (STE-ACS).³² Je nachdem, welche Untergruppen man zusammenfasst, ergeben sich Ergebnisse mit unterschiedlichen Signifikanzen. Beide Auswertungen sind aber als konsistent mit den PLATO Gesamtergebnissen zu betrachten.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus scheinen sowohl das Prasugrel⁴⁰ als auch das Ticagrelor⁴¹ Vorteile gegenüber Clopidogrel aufzuweisen.

Stentthrombosen sind eine gefürchtete Komplikation nach PCI mit hoher Mortalität.⁴² Sowohl Prasugrel⁴³ als auch Ticagrelor³¹ reduzierte im Vergleich zu Clopidogrel das Auftreten von Stentthrombosen (Tab. 3 und 4).

Auffallend waren die Unterschiede in der Gesamtmortalität (Tab. 3 und 4).^{44, 45} Hierzu bieten sich verschiedene Erklärungsmöglichkeiten an: Während in PLATO 5216 Patienten (28%) konservativ behandelt wurden (signifikante Senkung der Gesamtmortalität von 8,2% auf 6,1%) gab es in TRITON gemäß dem Studienprotokoll kein vergleichbares Patientenkollektiv - allerdings konnte Prasugrel bei Patienten mit ACS und konservativem Vorgehen in der später durchgeführten TRILOGY-ACS Studie keine Reduktion der Mortalität erzielen.⁴⁶ In der Untergruppe von Patienten mit Bypassoperation konnte in beiden Studien die Gesamtmortalität signifikant gesenkt werden.^{27, 47} Da in TRITON aber nur 1% der Patienten

einer Bypassoperation zugeführt wurde, in PLATO dagegen 14%, könnte dies eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Unterschiede in der Mortalität bieten. Inwieweit beim Ticagrelor zusätzlich zur TAH prognostisch bedeutsame antiarrhythmische oder Adenosin-vermittelte Langzeitadaptationen eine Rolle spielen, muss weiter untersucht werden.^{48, 49}

Blutungskomplikationen

Die stärkere Plättchenhemmung von Prasugrel und Ticagrelor bedingt naturgemäß eine im Vergleich zu Clopidogrel erhöhte Blutungsrate.⁵⁰⁻⁵²

Größere Blutungen: Betrachtet man die Gesamtgruppe der Patienten, so zeigt sich für Prasugrel eine signifikant erhöhte Zunahme an tödlichen Blutungen (Clopidogrel 0,1%, Prasugrel 0,4%). In der Gesamtgruppe der PLATO-Studie waren tödliche Blutungen mit jeweils 0,3% bzw. 0,2% vergleichbar. Die Rate an tödlichen intrakraniellen Blutungen war allerdings unter Ticagrelor mit 0,1% vs. 0,01% signifikant erhöht. Wenn man Patienten mit koronarer Bypassoperation ausschließt, zeigt sich, dass das Risiko einer größeren Blutung („TIMI-major“) für Prasugrel und Ticagrelor vergleichbar ist (Tab. 3 und 4).

Betrachtet man in der TRITON-Studie die Untergruppe von Patienten ohne Zustand nach Schlaganfall bzw. TIA und unter Ausschluss von Patienten mit einem Körpergewicht unter 60kg und/oder einem Alter über 75 Jahren, so war hinsichtlich der Rate größerer Blutungen kein Unterschied mehr zwischen Prasugrel und

Clopidogrel nachweisbar (0,1% bzw. 0,2%). Daher sollte bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60kg und/oder einem Alter von ≥ 75 Jahren die Erhaltungsdosis halbiert werden (Tab. 5 und 8). Eine klinisch relevante Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) besteht weder für das Prasugrel⁵³ noch für das Ticagrelor.⁵⁴

c) ESC Leitlinien

Patienten mit ACS, die nach Leitlinien behandelt werden, haben eine bessere Prognose.⁵⁵ Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Myokardrevaskularisation einschließlich ACS wurden 2014 publiziert⁴ und ersetzen die von 2010.⁵⁶ 2015 wurden zudem die NSTEMI-ACS Leitlinien aktualisiert.⁵⁷ Die in Tabelle 7 aufgeführten Empfehlungsgrade sind zwar identisch mit den Empfehlungsgraden der vorausgegangenen ESC-Leitlinien für STEMI⁵⁸ und NSTEMI-ACS³, stellen jetzt aber sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor eindeutiger in den Vordergrund: so sollte Clopidogrel bei ACS nur noch verabreicht werden, wenn Kontraindikationen gegen Prasugrel bzw. Ticagrelor vorliegen oder diese Substanzen nicht verfügbar sind.⁴



	STEMI	NSTEMI-ACS
Clopidogrel	I C	I B
Prasugrel	I B	I B
Ticagrelor	I B	I B

Tabelle 7: Empfehlungsgrade der drei P2Y₁₂-Antagonisten zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS gemäß den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC).

d) Kontraindikationen und Warnungen der Zulassungsbehörden

Entscheidend bei der Wahl des geeigneten „ASS-Partners“ ist es, die Kontraindikationen und Warnungen genauestens zu beachten. Die den jeweiligen Fachinformationen entnommenen Kontraindikationen und Warnungen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	Prasugrel	Ticagrelor
Kontraindikationen cerebral	Z. n. Schlaganfall, Z. n. TIA	Z. n. Hirnblutung
Kontraindikationen hepatisch	schwere Leberfunktionsstörung	massige und schwere Leberfunktionsstörung
Kontraindikationen metabolisch	keine	gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Clarithromycin, Ketoconazol, Nefazodon u.a
Warnungen	Dosisanpassung bei < 60 kg / ≥ 75 Jahre	Bradykardie / AV-Block Dyspnoe Asthma / COPD

Tabelle 8: Kontraindikationen und Warnungen für Prasugrel und Ticagrelor, den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

8. DAPT bei ACS: Wann beginnen und womit?

Unter Vorbehandlung („Pretreatment“) versteht man die Verabreichung einer initialen Bolusdosis eines TAH (in der Regel eines P2Y₁₂ Antagonisten) noch vor der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung. Eine Vorbehandlung kann also beim ersten medizinischen Kontakt in der Wohnung der Patienten, im Notarztwagen oder in der Klinik bzw. Praxis erfolgen.

Als initiale Bolusdosis („loading dose“) werden für Clopido-

grel 600mg, für Prasugrel 60mg und für Ticagrelor 180mg empfohlen. Der Begriff „Preloading“ ist unlogisch und sollte daher vermieden werden. Der einmaligen Bolusdosis folgt dann die Erhaltungsdosis von Clopidogrel mit 75mg/d, von Prasugrel mit 10mg/d (bzw. 5mg/d bei ≥ 75 Jahre und/oder < 60 kg) und von Ticagrelor mit 2×90 mg/d.

Die Frage, ob eine Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂ Antagonisten Vorteile bietet, wurde in zwei großen Studien untersucht: in ACCOAST für die Vorbehandlung mit Prasugrel nach Eintreffen in der Klinik und gesicherter Diagnose eines NSTEMI-ACS mit positivem Troponin und in ATLANTIC für die prähospitalen Vorbehandlung mit Ticagrelor bei Patienten mit STEMI. Für die Vorbehandlung mit Ticagrelor bei Patienten mit NSTEMI und für die Vorbehandlung mit Prasugrel bei Patienten mit STEMI liegen keine belastbaren Daten vor. ACCOAST zeigte an 4033 Patienten überraschend, dass die in-hospitalen Vorbehandlung mit Prasugrel bei Patienten mit NSTEMI einerseits ischämische Ereignisse nicht verhindert, andererseits aber Blutungen signifikant erhöht, und erreichte somit nicht den primären klinischen Endpunkt.^{59, 60} Die mediane Zeitdifferenz zwischen den Gruppen mit Vorbehandlung bzw. der Verabreichung nach der diagnostischen Angiographie lag bei 4,3 Stunden. Dementsprechend haben die ESC Leitlinien eine Vorbehandlung mit Prasugrel bei Patienten mit NSTEMI-ACS abgelehnt (Empfehlungsgrad III B).⁴ Ob diese Ergebnisse auch auf Ticagrelor übertragen werden können, bleibt Ermessenssache.^{61, 62}

In ATLANTIC wurden 1862 Patienten mit STEMI zur prähospitalen oder in-hospitalen Vorbehandlung mit Ticagrelor randomisiert.

Auch in dieser Studie wurde der primäre Surrogat-Endpunkt (fehlender ST-Streckenrückgang von $> 70\%$ bzw. TIMI Fluss < 3 im Infarktgefäß bei der initialen Angiographie) nicht erreicht.^{63, 64} Die mediane Zeitdifferenz zwischen der prähospitalen Gabe und der Verabreichung im Krankenhaus war mit 31 Minuten wohl zu kurz. Nichtsdestoweniger ist die prähospitale Gabe von Ticagrelor sicher, erhöht aber nicht die Reperfusionrate vor der primären PCI. Die in einer Untergruppenanalyse beobachtete signifikante Reduktion früher Stentthrombosen (0,2% vs. 1,2%) könnte allenfalls als positives Signal für eine prähospitale Vorbehandlung interpretiert werden, eine prospektive Studie wäre allerdings hierzu erforderlich. Da die ATLANTIC Studie erst nach Fertigstellung der ESC Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation vorgestellt wurde, ist sie noch nicht in den Leitlinien berücksichtigt. Ein viel beachteter Nebenbefund war der Vorteil einer prähospitalen Gabe des Ticagrelors bei Patienten ohne vorausgegangene Morphingabe; möglicherweise verlangsamt Morphin in klinisch relevantem Maße die Resorption von Ticagrelor (und anderen Medikamenten).⁶⁵⁻⁶⁷ In diesem Zusammenhang könnte zukünftig die Überbrückung dieser „TAH-Lücke“ mit dem i.v. verabreichbaren ADP-Rezeptorantagonisten Cangrelor sinnvoll sein.^{68, 69}

Praktisches Vorgehen bei ACS:

Prähospital

Nach Anamnese und orientierender Untersuchung muss das EKG so schnell wie möglich beim ersten medizinischen Kontakt geschrieben werden, also durch den Notarzt bzw. geschulten Sanitäter vor Ort oder im Falle einer Selbsteinweisung in der Notaufnahme oder in einer Praxis. Bei gesicherter Diagnose sollte dann ASS und Heparin sofort verabreicht werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Abb. 2). Aufgrund der aktuellen Datenlage kann die prähospital Gabe eines P2Y₁₂ Antagonisten nicht generell empfohlen werden, aber eine individuelle Entscheidung bei Patienten mit STEMI in Abhängigkeit von der Dauer des Krankentransports und dem klinischen Bild ist vertretbar. Die prähospital Verabreichung von Morphin sollte Patienten mit stärkeren Schmerzen vorbehalten werden (siehe oben). Der Rettungswagen soll immer ein Zentrum mit Herzkatheterlabor und 24/7 PCI-Bereitschaft anfahren. Patienten mit STEMI sollen leitliniengemäß innerhalb von 90-120 Minuten einer primären PCI zugeführt werden. Falls dieses Zeitfenster absehbar nicht einhaltbar ist, ist sofort eine Thrombolyse einzuleiten, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

Bei Patienten mit NSTEMI-ACS sollte man auf eine prähospital Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂ Antagonisten grundsätzlich verzichten.

Akutes Koronarsyndrom - ACS

Patient mit ACS-Symptomatik

Anamnese, orientierende körperliche Untersuchung



EKG ± Troponin



sofort ASS 500 mg i.v. und Heparin 5000 IE i.v., Morphin?



Langzeit-Antikoagulation

(Vorhofflimmern / mech. Klappenersatz)

Kontraindikationen gegen Prasugrel und Ticagrelor ?

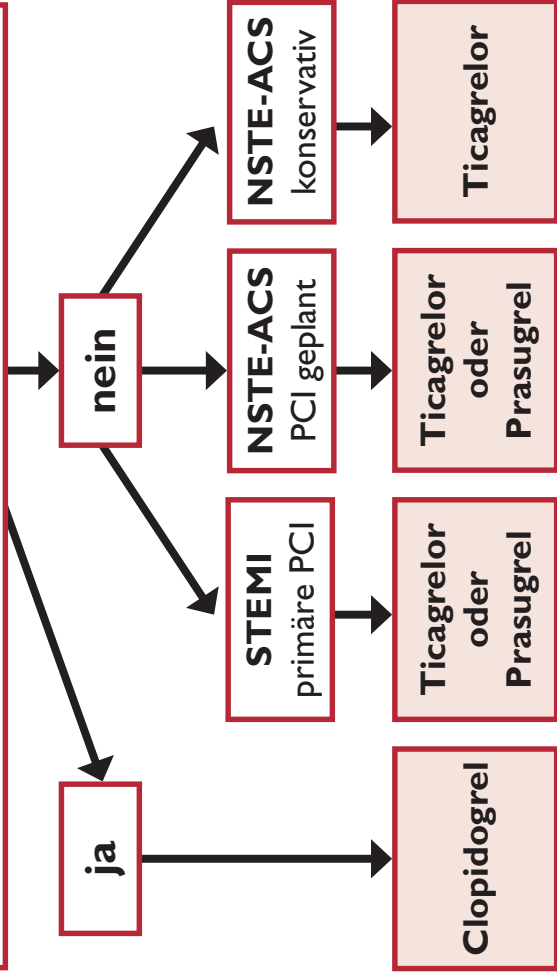


Abbildung 2: Prähospital: oberhalb der Trennungslinie, in der Klinik: unterhalb der Trennungslinie. Einzelheiten siehe Text.

In der Klinik

Bei STEMI ist die Vorbehandlung mit Prasugrel oder Ticagrelor sinnvoll. Die primäre PCI ist die Therapie der Wahl.

Patienten mit NSTEMI-ACS werden gemäß den Leitlinien nach Dringlichkeit bzw. Indikation einer Herzkatheteruntersuchung stratifiziert. In Anbetracht der heute empfohlenen Zurückhaltung einer Vorbehandlung mit Prasugrel (Ticagrelor?) sollte aber nicht mehr allzu lange mit dem Herzkatheter gewartet werden, um die Entscheidung eines "Loadings" nach der diagnostischen Angiographie zu fällen, insbesondere, wenn eine dringliche Bypassoperation in Betracht kommt. Nur in Ausnahmefällen, wenn z. B. eine Herzkatheteruntersuchung aus irgendwelchen Gründen nicht innerhalb der leitlinienorientierten Zeiten möglich ist, kann eine Vorbehandlung diskutiert werden.^{3, 62}

Da Prasugrel nur für eine PCI bzw. geplante PCI zugelassen ist, kann es nicht bei konservativem Vorgehen empfohlen werden. Für konservatives Vorgehen bei ACS ist lediglich das Ticagrelor zugelassen (Abb. 2). Nur bei Notwendigkeit einer oralen Langzeitantikoagulation oder Kontraindikationen gegen Prasugrel bzw. Ticagrelor sollte Clopidogrel verabreicht werden (Abb. 2).

9. DAPT nach ACS: Wie lange?

Bei der Diskussion zur optimalen DAPT-Dauer nach Stentimplantation muss man zunächst das Risiko einer Stenthrombose gegenüber dem erhöhten Blutungsrisiko einer DAPT abwägen - in Abhängigkeit vom klinischen Bild der stabilen KHK⁷⁰ oder eines ACS.^{71, 72} Nach ACS empfehlen die Leitlinien seit 10 Jahren unverändert eine Behandlungsdauer von einem Jahr - unabhängig von der Strategie der Revaskularisation.^{4, 19, 56} Auch die Wahl des Stents - „unbeschichteter“ (BMS) oder Medikamente freisetzender (DES) - spielt bei dieser Empfehlung keine Rolle. Im Falle eines konservativen Vorgehens soll ebenfalls die DAPT für ein Jahr fortgeführt werden, vorzugsweise mit Ticagrelor.^{31, 73}

Die NSTEMI-ACS Leitlinie von 2015 enthält jetzt erstmalig auch Empfehlungen (Empfehlungsgrad IIb A) sowohl für eine kürzere aber auch für eine längere Therapiedauer: eine 3-6 monatige DAPT nach DES-Implantation kann bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko erwogen werden, eine Therapiedauer über das erste Jahr hinaus nach Abwägung von ischämischem und Blutungsrisiko.⁵⁷

Randomisierte Studien zur optimalen Therapiedauer nach ACS gab es bislang nicht. Die meisten der zahlreichen randomisierten Studien zur Dauer einer DAPT waren Stentstudien mit überwiegendem Anteil an Patienten mit stabiler KHK. Keine dieser Stentstudien konnte eine Überlegenheit einer verlängerten DAPT bei Vergleichen von minimal 3 bis maximal 24 Monaten DAPT demonstrieren,

zumal eine verlängerte DAPT von 24 Monaten das Blutungsrisiko deutlich erhöhte.^{74, 75} Umso kontroverser werden die Ergebnisse der so genannten DAPT Studie⁷⁶ an 9961 Patienten diskutiert: Eine DAPT (mit Clopidogrel oder Prasugrel) nach Koronarstenting (43% ACS) über 30 Monate reduzierte die Herzinfarktrate unabhängig vom Auftreten einer Stentthrombose signifikant von 2,9% auf 1,8% - bei signifikant erhöhten Raten an mäßigen und schweren Blutungen (1,6% vs. 2,5%). Die klinische Relevanz der unter verlängerter DAPT beobachteten erhöhten Mortalität muss noch weiter analysiert werden.⁷⁷

Schon länger wissen wir aber, dass die Prognose von Patienten nach ACS nur zum Teil vom „schuldigen“ Gefäß abhängt: so war ca. die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse nach ACS auf ein vermutlich „unschuldiges“ Koronargefäß zurückzuführen.⁷⁸ Auch unter Verwendung moderner, Medikamente freisetzender Stents ist ca. die Hälfte der kardiovaskulären Ereignisse nicht auf die gestentete Koronararterie, sondern auf eine Progression der Grunderkrankung mit Komplikationen in anderen Koronararterien zurückzuführen.⁷⁹ Hieraus folgt, dass Patienten auch 12 Monate nach einem ACS nicht „geheilt“ sind und ein sorgfältiges Monitoring einschließlich einer effektiven Sekundärprävention benötigen.^{80, 81}

Signale einer positiven Wirkung im Sinne einer Sekundärprävention nach ACS gab es schon länger für eine DAPT mit Clopidogrel (CHARISMA⁸²) oder mit Prasugrel (TRILOGY-ACS⁷³). In den USA ist Vorapaxar aufgrund der TRA-2P-TIMI 50 Studie

zur Reduktion des Risikos eines Herzinfarkts, Schlaganfalls oder kardiovaskulären Todes bei Patienten nach Herzinfarkt im Sinne der Sekundärprävention verfügbar - bei allerdings erhöhtem Blutungsrisiko.^{83, 84} Bei Patienten mit ACS konnte aber die zusätzliche Gabe von Vorapaxar in der TRACER Studie keinen zusätzlichen Nutzen zeigen.⁸⁵

Umso wichtiger war die Initiierung einer prospektiven, randomisierten Studie zu diesem Thema. In der PEGASUS-Studie wurden 21.162 Patienten 1 bis 3 Jahre nach Herzinfarkt entweder zu einer DAPT von ASS + Ticagrelor (2 x 90mg/d oder 2 x 60mg/d) oder zu einer ASS Monotherapie (97% hatten eine Dosis \leq 100mg/d) randomisiert.⁸⁶ Die Patienten mussten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: Alter \geq 65 Jahre, medikamentös behandelter Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung, zweiter vorangegangener Herzinfarkt oder chronische Niereninsuffizienz (GFR $<$ 60ml/min).⁸⁷ Bei einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 33 Monaten wurde eine jeweils signifikante Reduktion des primären Wirksamkeitsendpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) von 9,04% (ASS Monotherapie) auf 7,85% (DAPT mit 2 x 90mg/d) bzw. 7,77% (DAPT mit 2 x 60mg/d) erreicht.⁸⁷ Die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität waren unter der 60 mg-Dosierung tendenziell niedriger. Der primäre Sicherheitsendpunkt (TIMI Major Blutungen) nahm jeweils signifikant von 1,06% (ASS Monotherapie) unter der DAPT mit 2 x 90mg/d Ticagrelor auf 2,6% bzw. unter der DAPT mit 2 x 60mg/d Ticagrelor auf 2,3% zu.⁸⁷ Will man dieses neue Konzept der Sekundärprävention nach

Herzinfarkt in der Praxis anwenden, muss man die Reduktion des ischämischen Risikos gegen das erhöhte Blutungsrisiko abwägen.⁸⁸ In der PEGASUS-Studie war jedoch das Risiko fataler oder nicht fataler intrakranieller Blutungen insgesamt sehr gering und unter DAPT sowohl mit 2 x 60mg/d (0,71%) als auch mit 2 x 90mg/d Ticagrelor (0,63%) im Vergleich zur ASS Monotherapie (0,60%) nicht erhöht.

Die prädefinierte PEGASUS-Subgruppenanalysen ergaben insgesamt konsistente Ergebnisse mit wertvollen Zusatzinformationen:

Patienten mit einer kurzen Unterbrechung (<30 Tage) der DAPT profitierten im Vergleich zu Patienten, bei denen die vorausgegangene DAPT-Therapie über ein Jahr zurücklag, besonders von einer Verlängerung der Therapie.⁸⁹ Auch hinsichtlich des zeitlichen Abstandes vom Index-Myokardinfarkt wurden Unterschiede deutlich: nur bei Patienten, deren Infarkt weniger als 2 Jahre zurücklag, war der primäre Wirksamkeitsendpunkt reduziert (Supplement Abb. S3⁸⁷). Patienten, die die Risikofaktoren Niereninsuffizienz, Diabetes oder Mehrgefäßerkrankung aufwiesen, hatten im Gegensatz zu Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, ein erhöhtes ischämisches Risiko und damit verbunden eine höhere absolute Risikoreduktion unter der verlängerten DAPT mit Ticagrelor.⁹⁰⁻⁹² Das Risiko für schwere Blutungen war dagegen unabhängig von diesen Parametern. Einen besonders ausgeprägten Benefit zeigten Patienten, die zusätzlich zu den als Einschlusskriterien definierten Risikofaktoren noch eine pAVK aufwiesen.⁹³ Darüber hinaus konnte bei diesen Postinfarktpatienten die Schlaganfallrate von 1,94% auf

1,47% signifikant gesenkt werden.⁹⁴ Generell zeigte sich, dass Nebenwirkungen (und damit verbundene Therapieabbrüche) in der Regel zu Beginn der Therapie auftraten und zumeist nicht schwerwiegend waren.⁹⁵

Basierend auf diesen Ergebnissen erhielt Ticagrelor 60 mg im Februar 2016 die europäische Zulassung für die Anwendung bei Patienten mit einem mindestens ein Jahr zurückliegenden Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses. Die Therapie mit Ticagrelor 60 mg kann dabei ohne Unterbrechung als Anschlusstherapie nach der Therapie mit Ticagrelor 90 mg oder anderen ADP-Rezeptorinhibitoren initiiert werden. Die Behandlung kann aber auch bis zu 2 Jahre nach dem Myokardinfarkt oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung einer vorhergehenden Behandlung mit einem ADP-Rezeptorinhibitor eingeleitet werden.⁹⁶

In der Zulassungspopulation führte Ticagrelor 2x60 mg/d zu signifikanten Reduktionen der Gesamtmortalität um 20% (von 5,4% auf 4,4%) sowie der kardiovaskulären Mortalität um 29% (von 3,6% auf 2,6%). Basierend auf diesen Ergebnissen attestierte der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 15. September 2016 Ticagrelor 2x60 mg/d einen (geringen) Zusatznutzen für die Behandlung von Hochrisikopatienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte.⁹⁷

Praktisches Vorgehen:

Eine Erfassung des ischämischen Risikos nach ACS sollte bereits in der Klinik erfolgen (Abb. 3). Hierzu können die in PEGASUS verwendeten Einschlusskriterien (Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankungen, wiederholte Ereignisse), aber auch der angiographische Befund, Stentparameter, Erkrankungen in anderen Gefäßsystemen z.B. pAVK, das Vorliegen einer Herzinsuffizienz herangezogen werden. Eine Reevaluation sowie eine Abwägung des Blutungsrisikos kann nach einem Jahr durchgeführt werden. Bei Patienten, die eine initiale Therapie mit Ticagrelor 2 x 90 mg/d oder einem anderen P2Y12-Hemmer gut vertragen haben, ist von einem vergleichsweise niedrigen Blutungsrisiko auszugehen. Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Adhärenz-Situation kann bei diesen Patienten eine Weiterführung der Therapie mit 2 x 60 mg/d in Erwägung gezogen werden. Die Indikation sollte jährlich überprüft werden. Nicht sinnvoll ist die Wiederaufnahme der DAPT mit Ticagrelor nach einer länger als 1 Jahr andauernden DAPT-freien Periode.⁸⁹

Eine andere Therapieform zur Sekundärprävention nach ACS stellt der „zweifache Wirkansatz“ der Kombination von niedrigdosiertem Rivaroxaban mit ASS und Clopidogrel dar: In der ATLAS ACS 2-TIMI 51 Studie⁹⁸⁻¹⁰⁰ wurden 15.526 Patienten ohne Indikation zur vollen Langzeit-Antikoagulation nach Stabilisierung eines ACS entweder zu 2 x 2,5mg bzw. 2 x 5mg Rivaroxaban bzw. zu Placebo (überwiegend jeweils zusätzlich zu ASS und Clopidogrel) randomisiert. Nach im Mittel 13 Monaten reduzierte Rivaroxaban

(2 x 2,5mg/d) signifikant den primären klinischen Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall) von 10,7% auf 9,1%, einschließlich der Gesamtmortalität von 4,5% auf 2,9%. Größere Blutungen (nach Ausschluss der Bypass-OP Patienten) wurden in 0,6% der Kontrollgruppe und in 1,8% der 2 x 2,5mg Rivaroxaban Gruppe beobachtet. Intrakranielle Blutungen traten unter 2 x 2,5mg Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger auf (0,4% vs. 0,2%), die Rate fataler Blutungen waren aber vergleichbar (0,1% vs. 0,2%). In Europa ist die niedrige (2 x 2,5mg/d) Dosierung von Rivaroxaban in Kombination mit ASS und Clopidogrel zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern zugelassen. Die Behandlung sollte so bald wie möglich nach der Stabilisierung des ACS-Ereignisses (einschließlich Revaskularisationsmaßnahmen) erfolgen. Für die Anwendung von niedrigdosiertem Rivaroxaban in Kombination mit Clopidogrel und/oder ASS geben die ESC Leitlinien eine IIb B Empfehlung bei ausgewählten Patienten, die ASS und/oder Clopidogrel bekommen und ein niedriges Blutungsrisiko aufweisen.⁴ Eine Kombination von Rivaroxaban mit Prasugrel oder Ticagrelor ist zur Zeit aufgrund fehlender Daten zum Blutungsrisiko nicht zugelassen.

Wie lange DAPT mit Ticagrelor nach Herzinfarkt ?

Patient mit ACS
STEMI / NSTEMI

Wenn keine Indikation zur Langzeit-Antikoagulation
und
keine Kontraindikationen gegen Ticagrelor

1 Jahr DAPT mit ASS + Ticagrelor 2 x 90 mg/d

Alter \geq 50 Jahre* und mindestens ein zusätzlicher
der folgenden Risikofaktoren:



**Nach diesem Jahr folgende
Überprüfung:
✓ wenn DAPT gut vertragen
und
✓ hohes Risiko für ein
atherothrombotisches Ereignis**



**weitere 3 Jahre DAPT mit ASS + Ticagrelor
2 x 60 mg/d erwägen**



lebenslang ?

- **Alter \geq 65 Jahre***
- **Diabetes mellitus***
 - **Reinfarkt***
- **Mehrfgefäßkrankung***
 - **GFR $<$ 60 ml/min***
 - **Periphere art. Verschlusskrankheit**

Abbildung 3: Praktisches Vorgehen zur Entscheidung "verlängerte DAPT mit Ticagrelor nach Herzinfarkt"
(* = PEGASUS Einschlusskriterien)

10. Triple-Therapie

Die Notwendigkeit einer klassischen Triple-Therapie besteht typischerweise bei Patienten, welche aufgrund von paroxysmalen, persistierenden oder permanenten Vorhofflimmerns zur Rezidivprophylaxe nach Lungenembolie oder tiefer Beinvenenthrombose, bei nachgewiesenem LV-Thrombus oder nach mechanischem Klappenersatz eine Langzeit-Vollantikoagulation benötigen und bei denen gleichzeitig eine DAPT nach PCI mit Stentimplantation erforderlich ist. Den überwiegenden Anteil dieses Kollektivs bilden die Patienten mit Vorhofflimmern.

Eine länger bestehende Triple-Therapie mit voller Antikoagulation erhöht das Blutungsrisiko erheblich: Gegenüber einer Monotherapie mit einem VKA erhöht die Zugabe von ASS das Blutungsrisiko um das 1,8-fache, Clopidogrel um das 3,1-fache und ASS + Clopidogrel (Triple-Therapie) um das 3,7-fache.^{101, 102}

Dabigatran ist das einzige NOAK, bei dem in der großen Zulassungsstudie eine Triple-Therapie erlaubt war:^{103, 104} In der Untergruppenanalyse der RE-LY Studie (bei ca. einem Drittel der Studienpatienten¹⁰⁴) erhöhte zusätzliches ASS und/oder Clopidogrel das Risiko schwerwiegender Blutungen um das 1,7-fache bei 2 x 150mg Dabigatran und 2 x 110mg Dabigatran - vergleichbar mit der 1,6-fachen Erhöhung durch die Triple-Therapie mit VKA Warfarin. Eine Triple-Therapie mit ASS, Clopidogrel und Dabigatran 2 x 150mg führte zu einer 2,1-fachen Zunahme schwerwiegender Blutungen im Vergleich zu Dabigatran alleine (Dabigatran

2 x 110mg; 2,3-fach; Warfarin ebenfalls 2,3-fach). Dies entspricht jährlichen Ereignisraten von 2,6%, 4,3% und 5,5% für Dabigatran 2 x 150mg bzw. 2,2%, 3,8% und 5,4% für Dabigatran 2 x 110mg (jeweils alleine, mit einfacher TAH oder DAPT). Die Ereignisraten sind für beide Dabigatran-Dosierungen im Vergleich zu Warfarin tendenziell sogar niedriger (2,8%, 4,6% und 6,3%).¹⁰⁴ Die absolut niedrigsten Raten schwerwiegender Blutungen bei begleitender TAH wurden unter Dabigatran 2 x 110mg beobachtet. Daraus ergibt sich, dass die Kombinationstherapien aus (N)OAK und DAPT so kurz wie möglich gehalten werden sollten, aber die Triple-Therapie mit Dabigatran im Vergleich zu einer Triple-Therapie mit einem VKA das Blutungsrisiko nicht erhöht.

Die WOEST-Studie¹⁰⁵ testete eine DAT mit einem VKA und 75mg/d Clopidogrel gegen eine Triple-Therapie mit VKA + Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Indikation zur Langzeitantikoagulation und stattgehabter Stentimplantation. Nach BMS-Implantation (35%) betrug die Therapiedauer einen Monat, nach DES-Implantation (65%) ein Jahr. Etwa ein Drittel der Patienten wiesen bei Einschluss ein ACS auf. Nach einem Jahr ergaben sich im DAT-Therapiearm im Vergleich zum Triple-Therapiearm signifikant geringere Blutungsereignisse, wohingegen ischämische Ereignisse (Stentthrombose, Myokardinfarkt, TVR, Schlaganfall) in vergleichbarer Häufigkeit auftraten, was den Einsatz von ASS überflüssig erscheinen lässt. Aufgrund mehrerer Kritikpunkte an der Studie (u. a. Reduktion lediglich leichter Blutungen, extensiv lange Dauer der Triple-Therapie, Kombination aus ACS- und stabilen Patienten, Verwendung von

BMS und DES mit letztlich zu geringen Fallzahlen) kann dieses Vorgehen bisher nicht generell mit hoher Evidenz empfohlen werden.

Vor Beginn einer Triple-Therapie sollte das individuelle ischämische Risiko sowie das Blutungsrisiko des Patienten evaluiert werden. Im Falle von Vorhofflimmern definiert sich das thrombembolische Risiko anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores (niedriges Risiko ≤ 1, intermediär/hoch ≥ 2). Das Blutungsrisiko lässt sich anhand des HAS-BLED-Scores abschätzen (niedrig/intermediär ≤ 2, hoch ≥ 3). Des Weiteren sollte unterschieden werden, ob ein ACS oder eine stabile KHK mit Stentimplantation vorliegt, wobei die Abgrenzung im Alltag oft nicht scharf zu treffen ist.

Prinzipien der Triple-Therapie: In Anlehnung an die 2014 ESC-Leitlinien⁴ können folgende Empfehlungen zusammengefasst werden:

- Eine Triple-Therapie sollte so kurz wie möglich gegeben werden.
- Die Indikation zur Triple-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern besteht bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2.
- Eine Triple-Therapie mit den neueren P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor ist aufgrund erhöhten Blutungsrisikos zu vermeiden.¹⁰⁶
- Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≤ 1 ist eine DAPT ausreichend.
- Während der Dauer der Triple-Therapie sollte grundsätzlich ein Protonenpumpenhemmer verabreicht werden.
- Die neueren DES-Generationen sind aufgrund ihrer verbesserten Eigenschaften mit reduzierter Stent-Thromboserate den BMS vorzuziehen.¹⁰⁷

- Bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz sind NOAKs zur Antikoagulation kontraindiziert.¹⁰⁸

Konkrete Empfehlungen zur Triple-Therapie nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit Notwendigkeit einer Langzeitantikoagulation:

Nachdem es heute DES mit Daten und einer CE-Zulassung von 1 Monat DAPT gibt¹⁰⁹ und auch DES, die bei nur einem Monat DAPT dem BMS sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit überlegen sind,¹¹⁰ besteht heute kein vernünftiger Grund mehr, BMS einzusetzen.

- **Patienten mit Stentimplantation bei ACS:** Aufgrund der neuesten ESC-Leitlinien und dem vorausgegangenen ESC-Positionspapier zum Vorhofflimmern^{111, 112} sollte bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko (HAS-BLED ≤ 2) die Triple-Therapie mit (N)OAK + ASS 100 mg/d + Clopidogrel 75 mg/d über 6 Monate geführt werden (IIa B), gefolgt von einer dualen antithrombotischen Therapie, d.h. (N)OAK + ASS oder Clopidogrel für weitere 6 Monate (IIa C). Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (HAS-BLED ≥ 3) wird die Triple-Therapie für nur 1 Monat geführt (IIa B), gefolgt von einer dualen antithrombotischen Therapie für weitere 11 Monate (IIa C). Nach den ersten 12 Monaten wird - unabhängig vom Blutungsrisiko - dann nur noch die Monotherapie mit einem (N)OAK verabreicht (I B).
- **Patienten mit Stentimplantation bei stabiler KHK:** Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko genügt eine Triple-Therapie für 1 Monat (IIa B), gefolgt von einer dualen antithrombotischen Therapie für weitere 11 Monate (IIa C).

Auch bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko wird die Triple-Therapie für nur 1 Monat geführt (IIa B), gefolgt von einer dualen antithrombotischen Therapie für nur 5 Monate (IIa C). Nach den ersten 6 bzw. 12 Monaten wird - unabhängig vom Blutungsrisiko - dann nur noch die Monotherapie mit einem (N)OAK verabreicht (I B). Folgende Ausnahmen werden in den ESC-Leitlinien genannt: Sowohl bei Patienten mit ACS als auch mit stabiler KHK (z.B. wenn keine Stentimplantation erfolgte) kann - unabhängig vom Blutungsrisiko - evtl. auf eine initiale Triple-Therapie verzichtet und durch eine initiale duale antithrombotische Therapie mit einem (N)OAC + vorzugsweise Clopidogrel ersetzt werden (IIb C). Ferner kann nach dem ersten Jahr - insbes. bei Patienten mit einem hohen Risiko eines koronaren Ereignisses - statt der lebenslangen Monotherapie auch eine lebenslange duale antithrombotische Therapie mit einem (N)OAC + ASS oder Clopidogrel durchgeführt werden.

- **Patienten mit bereits stattgehabter relevanter Blutung oder Kontraindikation gegen eine Langzeit-Antikoagulation:** In diesen Fällen bietet der interventionelle Vorhofohrverschluss eine mögliche Alternative zur Antikoagulation.¹¹³

Besonderheiten bei der Triple-Therapie mit VKA:

- Die Intensität der Antikoagulation sollte mit einer Ziel-INR von 2,0 - 2,5 milder eingestellt werden.
- Bei einer GFR < 30ml/min sollte die Antikoagulation mit VKA (statt NOAK) durchgeführt werden, bei Patienten mit chronischer Hämodialyse ist dies obligat.

Besonderheiten bei der Triple-Therapie mit NOAK:

- Wenn ein NOAK in Kombination mit ASS und/oder Clopidogrel verabreicht wird, sollte jeweils die niedrigere getestete, wirksame Dosis verwendet werden, um das Blutungsrisiko möglichst gering zu halten, also Dabigatran 2 x 110mg/d, Rivaroxaban 1 x 15mg/d oder Apixaban 2 x 2,5mg/d (Empfehlungsgrad IIb C).¹¹²
- Während der Kombinationstherapie mit Dabigatran ist - wie bei allen NOAKs - eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich.

Vorgehen nach Beendigung der Triple-Therapie bzw. DAT:

- Belastbare Daten zum Vorgehen nach Beendigung einer Kombinationstherapie aus (N)OAK und TAH(s) sind praktisch nicht verfügbar.
- Aus früheren Erfahrungen mit VKA besteht derzeit im Analogieschluss auch für die NOAKs die Empfehlung, nach 12 Monaten stabiler KHK (ACS länger als 12 Monate zurückliegend) die Behandlung mit (N)OAKs als Monotherapie fortzuführen, d.h. die TAH zu beenden.^{108, 112}
- Bei „hohem Risiko für koronare Ereignisse“ kann über 12 Monate hinaus die zusätzliche Gabe eines TAH fortgeführt werden. Dieses Risiko ist allerdings nicht klar definiert und bleibt somit eine individuelle Entscheidung (z.B. multiple Stents, Hauptstamm- und Bifurkationsstenting).^{108, 112}

Literatur:

1. Deutscher Herzbericht, Deutsche Herzstiftung. 2014
2. <http://www.destatis.de>. Todesursachen 2013, Statistisches Bundesamt. 2014
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054
4. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, reviewers: D, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin S, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619
5. Mohindra R, Haggag C. Is it more accurate to measure the absolute or the relative change of new high or ultrasensitive troponin assays to diagnose acute myocardial infarction? *CJEM*. 2014;16:323-326
6. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, Diederichsen AC, Jangaard N, Diederichsen SZ, Hosbond S, Hove J, Thygesen K, Mickley H. The diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015. published online March 26th
7. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. *Prasugrel*. *Circulation*. 2010;122:394-403

8. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2503-2509
9. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, Gariboldi V, Condo J, Thuny F, Frere C, Camoin-Jau L, Paganelli F, Dignat-George F, Guieu R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:872-877
10. Park KW, Kang SH, Park JJ, Yang HM, Kang HJ, Koo BK, Park BE, Cha KS, Rhew JY, Jeon HK, Shin ES, Oh JH, Jeong MH, Kim S, Hwang KK, Yoon JH, Lee SY, Park TH, Moon KW, Kwon HM, Chae IH, Kim HS. Adjunctive cilostazol versus double-dose clopidogrel after drug-eluting stent implantation: the HOST-ASSURE randomized trial (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:932-942
11. Lee SP, Park KW, Shin DH, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Suh JW, Youn TJ, Choi DJ, Chae IH, Kim HS. Efficacy of predicting thrombotic events with combination of dual point-of-care testing (POCT) after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results from the CILON-T randomized trial POCT substudy. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18:914-923
12. Park KW, Park JJ, Lee SP, Oh IY, Suh JW, Yang HM, Lee HY, Kang HJ, Cho YS, Koo BK, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Park YB, Kim HS. Cilostazol attenuates on-treatment platelet reactivity in patients with CYP2C19 loss of function alleles receiving dual antiplatelet therapy: a genetic substudy of the CILON-T randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97:641-647
13. Suh JW, Lee SP, Park KW, Lee HY, Kang HJ, Koo BK, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Rha SW, Bae JH, Kwon TG, Bae JW, Cho MC, Kim HS. Multicenter randomized trial evaluating the efficacy of cilostazol on ischemic vascular complications after drug-eluting stent implantation for coronary heart disease: results of the CILON-T (influence of Cilostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug-eluting stent implantation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:280-289
14. Hart RG, Halperin JL, Weitz JI. Vorapaxar, combination antiplatelet therapy, and stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2327-2329
15. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922-2932
16. Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Martin-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011;343:d4094

17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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
18. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA.* 2005;294:1224-1232
19. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-847
20. FDA. FDA, U.S. Food and Drug Administration, Announces New Boxed Warning on Plavix. Alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm>. 2010
21. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;306:2704-2714
22. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G>A Polymorphism and High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Associated With Adverse 1-Year Clinical Outcome of Elective Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting or Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1925-1934
23. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL, 3rd, Kluk MJ, Angiolillo DJ, Kereiakes DJ, Isserman S, Rogers WJ, Ruff CT, Contant C, Pencina MJ, Scirica BM, Longtine JA, Michelson AD, Sabatine MS. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA.* 2011;306:2221-2228
24. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360:354-362
25. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, Husted S, Katus H, Steg PG, Shah SH, Becker RC. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010;376:1320-1328
26. Silber S, Helms TM, Garlichs C, Arntz HR, Weil J, Ince H, Klingeneben T, Hoffmann S, Boudriot E, Steiger H, Zugck C. Prasugrel in der Akut- und Nachbehandlung des akuten Koronarsyndroms: Wie ist der aktuelle Stand? *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136:782-785

27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015
28. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731
29. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2014;3:363-372
30. Gaglia MA, Jr., Waksman R. Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting regarding ticagrelor. *Circulation*. 2011;123:451-456
31. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045 - 1057
32. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131-2141
33. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-2093
34. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*. 2006;152:627-635
35. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2009;157:599-605

36. Silber S. A new and rapid scoring system to assess the scientific evidence from clinical trials. *J Interv Cardiol.* 2006;19:485-492
37. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA.* 1991;266:93-98
38. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them! *Current controlled trials in cardiovascular medicine.* 2000;1:25-27
39. Udell JA, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Montalescot G, Wiviott SD. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:604-612
40. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2008;118:1626-1636
41. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Konrny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J.* 2010;31:3006-3016
42. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-2130
43. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, Van de Werf F, Downey WE, Scirica BM, Murphy SA, Antman EM. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1353-1363
44. De Servi S, Savonitto S. How to explain the reduced cardiovascular mortality in the ticagrelor arm of the PLATO trial? *Int J Cardiol.* 2011;149:265-267
45. Serebruanu VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J.* 2010;31:764-767

46. Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, Hafley G, Lokhnygina Y, Boden WE, Hamm C, Clemmensen P, Nicolau JC, Menozzi A, Ruzyllo W, Widimsky P, Oto A, Leiva-Pons J, Pavlides G, Winters KJ, Roe MT, Bhatt DL. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. *Lancet*. 2013;382:605-613
47. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:672-684
48. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2400-2405
49. Varenhorst C, Alstrom U, Braun OO, Storey RF, Mahaffey KW, Bertilsson M, Cannon CP, Scirica BM, Himmelmann A, James SK, Wallentin L, Held C. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100:1762-1769
50. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-2944
51. de Lemos JA, Brilakis ES. No free lunches: balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J*. 2011;32:2919-2921
52. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, Carrabba N, Valenti R, Migliorini A, Grassellini S, Ramazzotti E, Antoniucci D. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. *Am J Cardiol*. 2012;109:214-218
53. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374:989-997
54. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. 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

55. Lahoud R, Howe M, Krishnan SM, Zacharias S, Jackson EA. Effect of use of combination evidence-based medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes. *Am J Cardiol.* 2012;109:159-164
56. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlat C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31:2501-2555
57. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315
58. Task Force on the management of ST-segment elevation myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-2619
59. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg J, Widimsky P, Luo J, Miller DL, Goedicke J. A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. *Am Heart J.* 2011;161:650-656 e651
60. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, Investigators A. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010
61. Keaney JF, Jr. P2Y12 inhibition in patients with NSTEMI--can later be better? *N Engl J Med.* 2013;369:1056-1057

62. Collet JP, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Montalescot G. Is Pretreatment With P2Y12 Inhibitors in Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Clinically Justified? *Circulation*. 2014;130:1904 - 1914
63. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, Lapostolle F, Silvain J, ten Berg JM, Cantor WJ, Goodman SG, Licour M, Tsatsaris A, van't Hof AW. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J*. 2013;165:515-522
64. Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaute E, Hamm CW, Investigators A. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016-1027
65. Verheugt FW. Morpheus, god of sleep or god of death? *Am Heart J*. 2005;149:945-946
66. Hohl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, Jilma-Stohlawetz P, Mannhalter C, Posch M, Jilma B. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:630-635
67. Parodi G, Xanthopoulos I, Bellandi B, Gkizas V, Valenti R, Karanikas S, Migliorini A, Angelidis C, Abbate R, Patsilinas S, Baldereschi GJ, Marcucci R, Gensini GF, Antonucci D, Alexopoulos D. Ticagrelor Crushed Tablets Administration in STEMI Patients: The MOJITO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:511-512
68. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimsky P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Genereux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, Investigators CP. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med*. 2013;368:1303-1313
69. Genereux P, Stone GW, Harrington RA, Gibson CM, Steg PG, Brener SJ, Angiolillo DJ, Price MJ, Prats J, Lasalle L, Liu T, Todd M, Skerjanec S, Hamm CW, Mahaffey KW, White HD, Bhatt DL, Investigators CP. Impact of intraprocedural stent thrombosis during percutaneous coronary intervention: insights from the CHAMPION PHOENIX Trial (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel Standard of Care Therapy in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:619-629

70. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003
71. Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, Sundstrom A, Hasvold P, Held C, Lagerqvist B, James S. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35:969-978
72. Silber S, Serruys PW, Leon MB, Meredith IT, Windecker S, Neumann FJ, Belardi J, Widimsky P, Massaro J, Novack V, Yeung AC, Saito S, Mauri L. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the resolute zotarolimus-eluting stent: 2-year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:357-368
73. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, Investigators TA. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-1309
74. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubbaheh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study I. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-2026

75. Collet JP, Silvain J, Montalescot G. Long-term secondary prevention after high-risk stenting: a good drug for a bad stent. *Circulation*. 2015;131:13-16
76. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, Investigators DS. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166
77. Colombo A, Chieffo A. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents--how long to treat? *N Engl J Med*. 2014;371:2225-2226
78. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW, Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-235
79. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*. 2011;377:1241-1247
80. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-1170
81. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31:2755-2764
82. Bhatt DL, Flather M, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm C, Hankey GJ, Johnston JD, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg G, Steinhubl S, Weber MA, Fabry-Ribaudo L, Hu J, Topol E, Fox K. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Disease in the CHARISMA Trial. *JACC*. 2007;49:1982-1988
83. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA, Committee TPTS, Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-1413
84. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, De Ferrari GM, Isaza D, Lewis BS, Mehrhof F, Merlini PA, Murphy SA, Sabatine MS, Tendera M, Van de Werf F, Wilcox R, Morrow DA, Investigators TRAP-TSC. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 P-TIMI 50 trial. *Lancet*. 2012;380:1317-1324

85. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Killian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Jukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW, Investigators T. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366:20-33
86. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Held P, Jensen EC, Sabatine MS. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J.* 2014;167:437-444 e435
87. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Committee P-TS, Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-1800
88. Keaney JF, Jr. Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. *N Engl J Med.* 2015;372:1854-1856
89. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37:1133-1142
90. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, Im K, Aylward P, Ardissino D, Isaza D, Parkhomenko A, Goudev AR, Dellborg M, Kontny F, Corbalan R, Medina F, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Bonaca MP. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J.* 2016;37:400-408
91. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2732-2740
92. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey R, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine M, Ophuis TO. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Patients with Prior MI and Multivessel Coronary Disease: Insights from the PEGASUS-TIMI 54 Trial. ACC, Chicago, USA. 2016

93. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MT, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719-2728
94. Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Goodrich E, Mauri L, Ophuis TO, Ruda M, Spinar J, Seung KB, Hu DY, Dalby AJ, Jensen EC, Held P, Morrow DA, Braunwald E, Sabatine MS. Prevention of Stroke with Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation*. 2016
95. Bonaca MP, Bhatt DL, Ophuis TO. Long-term Tolerability of Ticagrelor for the Secondary Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events: A Secondary Analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial. *JAMA Cardiology*. 2016; Published online June 15, 2016.
96. Fachinfo Brilique® 60 mg Filmtabletten. 2016
97. G-BA. <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2703/>. 2016
98. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM, group AA-Ts. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38
99. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, Investigators AAT. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19
100. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Murphy SA, Plotnikov A, Gotcheva N, Ruda M, Gibson CM. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol*. 2013;112:472-478
101. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-1441
102. Naruse Y, Sato A, Hoshi T, Takeyasu N, Kakefuda Y, Ishibashi M, Misaki M, Abe D, Aonuma K, Ibaraki Cardiovascular Assessment Study R. Triple antithrombotic therapy is the independent predictor for the occurrence of major bleeding complications: analysis of percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:444-451

103. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151
104. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634-640
105. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van't Hof AW, ten Berg JM, investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-1115
106. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2060-2066
107. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-2891
108. Capodanno D, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Boriani G, Lane D, Gilard M, Collet JP, Valgimigli M, Byrne RA. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2015;10:1015-1021
109. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:1949-1956
110. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, Investigators LF. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-2047

111. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016
112. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*. 2014;35:3155 - 3179
113. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacked W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, European Heart Rhythm A. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-651

Korrespondenzanschriften:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Kardiologische Praxis und Praxisklinik

Herzzentrum an der Isar

Am Isarkanal 30 - 36

81379 München

sigmund@silber.com

Geschäftsstelle BIK e.V.

Vorster Heidweg 17

47661 Issum

bik@bikardio.de

www.bikardio.de

