publiziert bei: AWMF online
Portal der wissenschaftlichen Medizin

NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN

Nationale VersorgungsLeitlinie

Chronische KHK

Arbeitsdokumente zur Evidenzgrundlage

Version 7
AWMF-Register-Nr. nvl-004

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

© 2024 NVL-Programm

BUNDESÄRZTEKAMMER KBV AWMF

Inhaltsverzeichnis

1 Arbeitsdokumente 3
1.1 Kapitel Diagnostik – Zusammenfassung 3
1.2 Kapitel medikamentöse Therapie – Zusammenfassung Lipidsenker 8
1.3 Kapitel medikamentöse Therapie – Zusammenfassung Thrombozytenaggregationshemmer 38
Tabellenverzeichnis 64
Literatur 66

1 Arbeitsdokumente

1.1 Kapitel Diagnostik – Zusammenfassung

CT-Koronarangiographie

Evidenzbasis

Die Leitliniengruppe zieht als Grundlage einen Evidenzbericht des IQWIG heran (hohe methodische Qualität) [1], welcher der strukturierten Recherche der NVL entstammt. Zusätzlich ergänzt aggregierte Evidenz aus einer systematischen Recherche der NVL Vorversion die Hintergrundinformation (diagnostische Güte) [2].

Evidenzbeschreibung

Der eingeschlossene Evidenzbericht ermittelte systematische Übersichtsarbeiten (SR) sowie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu zwei Fragestellungen in Bezug auf Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität und Sicherheitsparameter (Übersicht siehe Tabelle 5) bei Patient*innen mit Verdacht auf eine chronische koronare Herzkrankheit, bei denen nach Durchführung der Basisdiagnostik die Indikation zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik besteht [1]. Die erste Fragestellung wurde zur Diskussion herangezogen:

- diagnostische Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) gegenüber diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne Anwendung einer CCTA (Frage 1).

Die zweite Fragestellung wird an dieser Stelle informativ berichtet:

- diagnostischen Strategien mit Anwendung einer kontrastverstärkten Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA) mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung gegenüber diagnostischen Strategien der gleichen Zielsetzung ohne die Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung (Frage 2).

Zur Frage 1 wurden eine SR sowie 15 RCT eingeschlossen, wobei vier Studien die CCTA gegenüber der invasiven Koronarangiografie (ICA) untersuchten (CAD-MAN, CONSERVE, DISCHARGE und Reis 2022) sowie 11 Studien zur CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (CAPP, CARE-CCTA, CATCH, CT-STAT, Goldstein 2007, IAEA-SPECT/CTA, Min 2012, Nabi 2016, PERFECT, PROMISE und SCOT-HEART) [1]. Ergänzend werden drei geplante sowie drei laufende Studien u. a. aus Registern und drei Studien mit unklarem Status berichtet [1].

Zur Frage 2 ermittelte das IQWIG vier RCT mit zwei verschiedenen Verfahren zur funktionellen Beurteilung als Ergänzung zur CCTA - Computertomografie-basierte Messung der fraktionellen Flussreserve (CT-FFR; FORCAST, PRECISE) sowie CT-basierte Messung der myokardialen Perfusion (CTP; CATCH-2, Yu 2020) [1]. Ergänzend werden zwei laufende Studien sowie zwei Studien mit unklarem Status dokumentiert [1].

Bei der Qualitätsbewertung erhielten die Studien zur CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (fV) die Klassifikation eines niedrigen Verzerrungspotentials endpunktübergreifend für vier Studien sowie die Klassifikation eines hohen Verzerrungspotential endpunktübergreifend für sieben Studien – u. a. durch unklare Erzeugung der Randomisierungsfrequenz [1]. Daher erfolgte für diese sieben Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung [1].

Die Studien zur CCTA gegenüber der direkten ICA wurden für drei Studien endpunktübergreifend mit einem niedrigen Verzerrungspotential klassifiziert sowie für eine Studie endpunktübergreifend mit einem hohen Verzerrungspotential (unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung) [1]. Eine Studie erhielt ergänzend endpunktspezifisch die Bewertung mit hohem Verzerrungspotential für alle Endpunkte, u. a. auf Grund inadäquater ITT-Umsetzung und/oder fehlender Verblindung [1].

Studien zur CCTA mit Option zur funktionellen Beurteilung erhielten endpunktübergreifend für zwei Studien die Klassifikation eines niedrigen Verzerrungspotentials sowie für zwei Studien die Klassifikation eines hohen Verzerrungspotentials – u. a. auf Grund mangelnder Erzeugung der Randomisierungsfrequenz sowie unklarer Verdeckung der Gruppenzuteilung bzw. fehlenden Daten [1].

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte zur CCTA [1]

	Mortalität			Morbidität								LQ		UE
Zeit	Gesamtmortalität	kardiovaskuläre Mortalität	MACE	Myokardinfarkt	Schlaganfall	Instabile Angina pectoris	Angina pectoris	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Depressivität (PHQ-9)	Gesundheitsbezogene Arbeitsproduktivität (SPS)	Unnötige invasive Diagnostik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Krankheitsbezogene Lebensqualität (SAQ)	Unerwünschte Ereignisse
Frage 1 CCTA vs. funktionelle Verfahren (fV)														
p	↔	↔	–	↔	↔	↔	–	–	–	–	↑↑	–	–	↔
m	↔	↔	–	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔		↔	↔	↔
l	↔	↔	–	↑↑	↔	↓	–	–	–	–		–	–	–
total	⇔	⇔	–	⇑⇑	⇔	⇓	⇑⇓	⇔	⇔	⇔	⇑⇑	⇔	⇔	(⇔)
Frage 1 CCTA vs. direkte ICA														
p	↔	↔	–	↔	↔	–	–	–	–	–	↑↑	–	–	↑
m	↔	↔	–	↔	↔	↔	↔	↔	–	–		↔	–	↔
l	–	↔	–	↔	↑	↔	↔	↔	–	–		↔	–	–
total	⇔	⇔	–	⇔	⇑	⇔	⇔	⇔	–	–	⇑⇑	⇔	–	⇑
Frage 2 CCTA mit der Option einer CT-basierten funktionellen Beurteilung														
p	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	↑	–	–	–
m	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	–	–	–		–	↔	–
l	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
total	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	–	–	–	⇑	–	⇔	–

↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der Intervention
↑: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Intervention
↗: Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der Intervention
↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der Intervention
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
⇑⇑: Beleg für einen höheren Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden
⇑: Hinweis auf einen höheren Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen höheren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg; homogenes Ergebnis; Endpunkt basiert auf nur wenigen nicht systematisch erhobenen Daten
⇑⇓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
–: keine (verwertbaren) Daten berichtet oder verwendet
l = langfristig (2-5 Jahre nach Untersuchung), LQ = Lebensqualität, m = mittelfristig (6 Monate - 24 Monate nach Untersuchung), p = periprozedural, UE = Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 2 fasst Ergebnisse des Evidenzberichts zusammen, in Bezug auf die Frage 1 bei Patient*innen, bei denen nach Durchführung einer Basisdiagnostik der Verdacht auf eine chronische KHK besteht [1].

Gesamtmortalität sowie kardiovaskuläre Mortalität erreichten keine statistisch signifikanten Ergebnisse (vgl. Tabelle 2). Verwertbare Angaben zur Lebensqualität allgemein wurden für die CCTA vs. fV ausschließlich aus zwei Studien

berichtet (mittelfristig EQ-5D VAS -0,70 (95 % KI -1,50; 0,10)), für die CCTA vs. ICA zu einer Studie (mittelfristig EQ-5D VAS -0,20 (95 % KI -1,25; 0,87)); für die krankheitsbezogene Lebensqualität konnte nur ein Teil der vorliegenden Daten verwendet werden [1].

Für die Frage 1 und den Vergleich der CCTA gegenüber funktionellen Verfahren (fV, n = 11 Studien) wurden statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der CCTA für die beiden Endpunkte Myokardinfarkt sowie unnötige invasive Diagnostik ermittelt [1]. Überlegenheit diagnostischer Strategien mit CCTA gegenüber diagnostischen Strategien mit fV in Bezug auf diese beiden Endpunkte wird angeführt [1]. Für eine instabile Angina Pectoris wurde langfristig ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der CCTA im Vergleich zu den fV abgeleitet [1]. Für alle weiteren Endpunkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verfahren beschrieben oder es lagen keine verwertbaren Daten vor [1].

Der Vergleich der CCTA gegenüber der direkte ICA (n = 4 Studien) wies statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der CCTA für die Endpunkte Schlaganfall (langfristig), Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik sowie unerwünschte Ereignisse auf [1]. Alle weiteren Endpunkte dieses Vergleichs (CCTA vs. ICA) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichen auf oder es lagen keine verwertbaren Daten vor [1].

Für Frage 2 und den Vergleich der CCTA mit der Option zur funktionellen Beurteilung gegenüber der CCTA ohne funktionelle Beurteilung lagen Daten zur Gesamtmortalität aus allen Studien vor (3 / 300 vs. 3 / 300, OR 1,00 (95 % KI 0,20; 4,99), n = 1 Studie, hohe Ergebnisssicherheit; 2 / 699 vs. 0 / 700, OR 5,02 (95 % KI 0,24; 104,78), n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 5 / 1 057 vs. 7 / 1 046, OR 0,74 (95 % KI 0,24; 2,35), n = 1 Studie, k. A.; 0 / 120 vs. 0 / 120, n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit); für die kardiovaskuläre Mortalität aus vier Studien (0 / 300 vs. 0 / 300, n = 1 Studie, hohe Eregbnissicherheit; 1 / 1057 vs. 2 / 1046, n = 1 Studie, k. A.; 2 / 587 vs. 1 / 589, OR 0,96 (95 % KI 0,20; 18,85), p = 0,60, n = 1 Studie, k. A.; 0 / 120 vs.0 / 120, n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit) [1].

Die berichteten Endpunkte zur Morbidität wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied aus (vgl. Evidenztabellen) [1]. Allerdings werden aus zwei Studien numerische Unterschiede hinsichtlich des Endpunktes Herzinfarkt zuungunsten der Intervention ersichtlich, weshalb Bedenken hinsichtlich eines Schadens angeführt werden (1 / 300 vs. 2 / 300, OR 0,51 (95 % KI 0,05; 4,94), p = 0,683, n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 9 / 699 vs. 3 / 700, OR 3,03 (95 % KI 0,82; 11,24), p = 0,084, n = 1 Studie, hohe Ergebnissicherheit; 13 / 1057 vs. 5 / 1046, HR 2,67 (95 % KI 0,94; 7,52), p = k. A, n = 1 Studie; 7 / 587 vs. 9 / 589, OR 0,78 (0,29; 2,10), p = 0,683, n = 1 Studie; 0 / 120 vs. 0 / 120, k. A., n = 1 Studie, mäßige Ergebnissicherheit [1].

Zum Endpunkt unnötige invasive Diagnostik wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten der CCTA mit der Option zur funktionellen Beurteilung gegenüber der Standardversorgung berichtet: OR 0,34 (95 % KI 0,18; 0,66), n = 1 Studie (zur CTP), hohe Ergebnissicherheit; OR 0,46 (95 % KI 0,29; 0,72), n = 1 Studie (zur CT-FFR), hohe Ergebnissicherheit; HR 0,18 (95 % KI 0,12; 0,30), n = 1 Studie (zur CT-FFR); OR 0,39 (95 % KI 0,29; 0,52), n = 1 Studie (zur CTP); allerdings erhielten in der ersten Studie 27 % der Vergleichsgruppe eine fV anstelle einer CCTA und in der zweiten Studie erfolgte ein ausschließlicher Vergleich zur fV [1].

Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität lagen zwar vor, konnten jedoch nicht in die Bewertung einbezogen warden, da nicht alle Domänen dargestellt werden konnten [1]. Zu unerwünschten Ereignissen (UE) wurden in keiner der eingeschlossenen Studien Daten berichtet [1]. Ergänzend zu berücksichtigen ist eine weitere Strahlenbelastung durch Kontrastmittelinjektion bei der CTP gegenüber der CT-FFR (kein Vorteil) [1]. Insgesamt wird durch das IQWIG für die CCTA mit CT-basierter funktioneller Beurteilung gegenüber einer CCTA ohne CT-basierte funktionelle Beurteilung kein Nutzen und kein Potenzial bzw. kein Vorteil im Indikationsgebiet gesehen [1].

Tabelle 2: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne CCTA [1]

OR (95 % KI) Ergebnissicherheit Anzahl / Gesamtanzahl (n)	Kategorie	CCTA vs. fV	CCTA vs. direkte ICA
Anzahl Studien gesamt (n)	-	11	4
Gesamtmortalität	Verzerrungspotential	niedrig n = 4 Studien hoch n = 6 Studien	niedrig n = 2 hoch n = 2
	periprozedural	-	-

OR (95 % KI) Ergebnissicherheit Anzahl / Gesamtanzahl (n)	Kategorie	CCTA vs. fV	CCTA vs. direkte ICA
	mittelfristig	OR 0,77 (0,40; 1,50), n = 4 Studien hohe Ergebnissicherheit -	Peto-OR 1,79 (0,19; 17,27), n = 1 Studie - n = 2 / 784 vs. n = 1 / 719
	langfristig	OR 0,99 (0,77; 1,28), n = 2 Studien - 117 / 7 069 vs. 118 / 7 080	-
kardiovaskuläre Mortalität	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 5 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 1 Studie
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 0,53 (0,17; 1,66), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit -	-
	langfristig	-	OR 0,47 (0,19; 1,12), n = 2 Studien - 7 / 1 975 vs. 15 / 1 915
Myokardinfarkt	Verzerrungspotential	niedrig n = 3 Studien hoch n = 6 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	OR 0,41 (0,14; 1,25), n = 2 Studien - 4 / 1 975 vs. 10 / 1 915
	mittelfristig	Einzelstudien OR 0,29 (0,06; 1,39), n = 1 Studie 2 / 285 vs. 7 / 291 OR 0,67 (0,37; 1,21), n = 1 Studie 18 / 4 996 vs. 27 / 5 007 OR 0,62 (0,37; 1,07), n = 1 Studie 22 / 2 073 vs. 35 / 2 073 alle 3 Studien hohe Ergebnissicherheit	OR 0,66 (0,13; 3,38), n = 2 Studien - 2 / 893 vs. 3 / 824
	langfristig	OR 0,65 (0,48; 0,87), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit 74 / 7 069 vs. 113 / 7 080	OR 1,16 (0,64; 2,09), n = 2 Studien - 24 / 1 975 vs. 20 / 1 915
Schlaganfall	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 1 Studie	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 0,71 (0,23; 2,25), n = 1 Studie hohe Ergebnissicherheit 5 / 2 073 vs. 7 / 2 073	OR 0,65 (0,13; 3,32), n = 2 Studien - 2 / 899 vs. 3 / 824
	langfristig	-	OR 0,47 (0,22; 0,99), n = 2 Studien - 10 / 1 975 vs. 21 / 1 915
instabile Angina pectoris	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 5 Studien	niedrig n = 1 Studie hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	OR 1,34 (0,88; 2,04), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit -	OR 1,13 (0,47; 2,74), n = 2 Studien - 11 / 893 vs. 9 / 824

OR (95 % KI) Ergebnissicherheit Anzahl / Gesamtanzahl (n)	Kategorie	CCTA vs. fV	CCTA vs. direkte ICA
	langfristig	-	-
Angina pectoris	Verzerrungspotential	niedrig n = 1 Studie hoch n = 1 Studie	niedrig – hoch n = 2 Studien
	periprozedural	-	-
	mittelfristig	Einzelstudien OR 0,20 (0,08; 0,50), n = 1 Studie 6 / 243 vs. 27 / 245, n = 1 Studie OR 1,11 (0,79; 1,54); n = 1 Studie 76 / 2 073 vs. 69 / 2 073, n = 1 Studie	OR 1,21 (0,98; 1,50), n = 2 Studien - 210 / 1 893 vs. 171 / 1 829
	langfristig	-	-
Vermeidung unnötiger invasiver Diagnostik	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien
	n. a.	OR 0,77 (0,64; 0,94), n = 2 Studien hohe Ergebnissicherheit - Einzelstudien 14 / 285 vs. 23 / 291, n = 1 Studie 170 / 4 996 vs. 213 / 5 007, n = 1 Studie	Einzelstudien OR 0,01 (0,00; 0,02), n = 1 Studie 6 / 167 vs. 137 / 162, n = 1 Studie OR 0,03 (0,02; 0,03), n = 1 Studie 111 / 1 808 vs. 1 260 / 1 753, n = 1 Studie beide hohe Ergebnissicherheit
unerwünschte Ereignisse	Verzerrungspotential	niedrig n = 2 Studien hoch n = 2 Studien	niedrig n = 2 hoch n = 1
	periprozedural	in beiden Gruppen nach Untersuchung keine Komplikationen, n = 1 Studien n = 3 Patient*innen mit schweren Blutungen vs. n = 3 Patient*innen mit schweren Blutungen sowie n = 9 SUE (u.a. ventrikuläre Tachykardien), n = 1 Studie	in beiden Behandlungsgruppen keine SUE, n = 1 Studie n = 6 Patient*innen mit SUE vs. n = 22 SUE (u. a. Arrythmie, Herzstillstand, kardiale Tamponade) OR 0,26 (95 % KI 0,11; 0,64), n = 1 Studie
	mittelfristig	in beiden Gruppen nach Untersuchung keine Komplikationen, n = 2 Studien keine SUE, n = 1 Studie	keine SUE vs. n = 2 Patient*innen mit schweren Blutungen, n = 1 Studie
	langfristig	-	-

CCTA = kontrastverstärkende Computertomografie-Koronarangiografie, fV = funktionelle Verfahren, ICA = invasiven Koronarangiografie, k. A. = keine Angabe, KI = Konfidenzintervall, langfristig = 2-5 Jahre nach Untersuchung, mittelfristig = 6 Monate - 24 Monate nach Untersuchung, OR = Odds Ratio, periprozedural = bis 30 Tage nach Untersuchung, SUE = schwere unerwünschte Ereignisse; Hinweis: berücksichtigt wurden, falls möglich Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit (ergänzende Auswertungen vgl. Original-Bericht)

Kontext zur verfügbaren weiteren aggregierten Evidenz

Im Vergleich mit weiteren Übersichtsarbeiten (n = 6 im Evidenzbericht des IQWIG), zur Frage der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne Anwendung der CCTA, stimmen die Ergebnisse des IQWIG-Evidenzberichts insgesamt im Hinblick auf die Endpunkte Mortalität und Myokardinfarkt überein [1]. Da zu der Fragestellung ausreichende Evidenz zu den Vergleichen der interessierenden diagnostischen Strategien im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte aus den RCT vorlag, wurde auf eine Bewertung auf Basis der diagnostischen Güte verzichtet [1].

Der Evidenzbericht des IQWIG untersuchte auch den Vergleich der CCTA gegenüber der direkten ICA. Keine der ergänzend identifizierten Übersichtsarbeiten untersuchte die ICA als direkte Vergleichsintervention [1]. Ergänzende, ältere systematische Übersichtsarbeiten berichten von einer Sensitivität zwischen 88 – 100 % und einer Spezifität zwischen 64 – 92 % (CT-Koronarangiographie vs. invasive Koronarangiographie); für die neuere Low-dose-CT-Angiographie mit prospektiver EKG-Triggerung von einer gepoolte Sensitivität von 100% und einer gepoolte Spezifität von 87% (LR+ 7,6; LR- 0,01), wobei die durchschnittliche effektive Strahlendosis hier 2,7 mSv

betrug [2,3]. Für Patient*innen mit niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit wurde ein sehr guter negativ prädiktiver Wert abgeleitet [2,3]. Ein HTA-Bericht berücksichtigte zudem gesundheitsökonomische Aspekte, die bei Patient*innen mit einschließlich 50 %iger Vortestwahrscheinlichkeit für KHK die CT-Koronarangiographie im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie als kostengünstiger darstellten [2,3].

Zur Fragestellung der CCTA mit der Option einer anschließenden CT-basierten funktionellen Beurteilung gegenüber diagnostischen Strategien ohne diese Option identifizierte das IQWIG ergänzend ausschließlich systematische Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Güte [1]. In der jüngsten identifizierten Übersichtsarbeit von 2021 wurde die CT-FFR mit der invasiven CT-FFR verglichen und die diagnostische Güte als aussagekräftig berichtet [1]. Die Autor*innen verweisen jedoch auf den Bedarf weiterer Forschungsarbeiten [1].

Internationale Leitlinien beziehen sich auf die Frage der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne Anwendung der CCTA (ESC 2019, NICE 2016 und NVL 2019) [1]. Dabei empfiehlt die ESC-Leitlinie ein nicht invasives Verfahren als ersten Test zur Diagnose einer KHK, wobei funktionelle Bildgebung und CCTA als gleich gut erachtet werden [1]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die NICE-Leitlinie die CCTA als diagnostischen Test erster Wahl für alle Patient*innen mit typischer oder atypischer Angina Pectoris [1].

Weiterführende Information: deutscher Versorgungskontext

Die Nationale Herz-Kreislauf-Strategie in Deutschland hat u. a. zum Ziel die Indikation für die Diagnostik und Therapievorbereitung der kardialen Computertomografie sowie Qualitätskriterien für die Durchführung einheitlich zu definieren. Die kardiologischen Fachgesellschaften sehen dabei die Zukunft in einem kooperativen Herz-Team-Modell für den ambulanten sowie stationären Bereich [4]. Es wird angestrebt, Mindestanforderungen an die Befundung zu beschreiben sowie Anforderungen an die Untersuchung und klinischen Angaben sowie die technischen, logistischen und organisatorischen Qualitätskriterien [4]. Ergänzt werden Kriterien zur Qualitätskontrolle [4].

Qualifizierungs- und Zertifizierungsprogramme existieren hierbei sowohl im kardiologischen als auch radiologischen Bereich. Rund 200 Kardiologen und etwa 300 Radiologen in Deutschland besitzen analoge Qualifizierungslevel für die kardiale CT, wobei die Qualifizierungsprogramme der Radiologen auch die Qualifikation für die kardiale MRT beinhalten [4]. Aus einer deutschen Registerstudie sowie einer bundesweiten Befragung geht hervor, dass in Deutschland (bis 2021) 71 radiologische Zentren sowie 1 278 Personen für eine kardiale Bildgebung spezifisch qualifiziert wurden (in unterschiedlichen Stufen) und sich etwa 50 % am Register der European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) beteiligten [5].

Angestrebt wird dabei in allen Bereichen, dass nur die Patient*innen Zugang zur entsprechenden Methode bekommen, die davon wirklich profitieren, bei denen eine Leitlinienindikation vorliegt und sichergestellt ist, dass der Befund zu einer unmittelbaren klinischen Konsequenz führt.

1.2 Kapitel medikamentöse Therapie – Zusammenfassung Lipidsenker

Inhalt

Überblick

Ergebnisübersicht Kapitel 7.2 Lipidsenker (NVL 2023)

i. Fragestellung 1 (Empfehlung 7-13)

ii. Fragestellung 2 (Empfehlung 7-14)

iii. Epidemiologische Langzeitbetrachtungen zu Fragestellung 2

iv. Zusatzinformation (Empfehlung 7-15 sowie 7-16)

v. Fragestellung 3 (neu)

Anhang

Zusammenfassung der Evidenz – Lipidsenker (AkdÄ, 2023)

i. PICO Frage (3)/4 der AkdÄ (Statin hoch vs. Statin niedrig-moderat), bis Dez 2021

ii. PICO Frage 5/(6) der AkdÄ (Statin zielwertgesteuert vs. Statin in fester Dosis), Dez 2021

iii. PICO Frage 25 der AkdÄ (Bempedoinsäure), bis Dez 2021

Literaturübersicht

Überblick

- Erste Konferenz der AG am Montag, den 03. April 2023
- Aktualisierungsthemen:
  - Kapitel 7.1 Thrombozytenaggregationshemmer (Empfehlungen 7-1 bis 7-9)
  - Kapitel 7.2 Lipidsenker (Empfehlungen 7-10 bis 7-16)
- Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der NVL Chronische KHK – Version 6.0:
  - www.leitlinien.de/themen/khk/empfehlungsuebersicht/medikamentoese-therapie-2018
  - die Empfehlungen 7-1 bis 7-2, 7-4, 7-8 bis 7-12 sowie 7-17 bis 7-21 werden als weiterhin gültig gesehen
  - die Empfehlung 7 - 20 soll im Wortlaut angepasst werden (Verweis auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO))
- Zweite Konferenz der AG am Montag, den 25. September 2023
- *Hinweis*: die Literaturübersicht (Anhang: Tabelle 17) entstammt den benannten Quellen der ersten Konferenz am 03.04.2023; wenige ergänzende Publikationen zu Kapitel 7.2 wurden hier noch erwartet, die erwarteten Publikationen sind aufgeführt;
- die Ergebnisse der Literaturaufbereitung aus den Recherchen der NVL 2023 sind nachfolgend zusammengefasst (vgl. auch Evidenztabellen, ~ 60 Seiten, separates Dokument) (die Recherchen werden ggf. z. B. nach Zeitpunkt der Veröffentlichung eingegrenzt, wenn qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten berichtet werden), Tendenzen sind in der Kommentarspalte ergänzt

Ergebnisübersicht Kapitel 7.2 Lipidsenker (NVL 2023)

Als Grundlage der Aktualisierungsrecherchen zum Kapitel 7.2 Lipidsenker dienten systematische Recherchen der AkdÄ [6,7]. Dabei wurden für die NVL drei Fragestellungen betrachtet, (1) eine Hochdosisstatintherapie gegenüber einer Therapie mit Statinen in niedriger bzw. moderater Dosierung, (2) eine zielwertgesteuerte Statintherapie gegenüber einer Therapie mit Statinen in fester Dosis sowie (3) die Therapie mit Bempedoinsäure (bei maximal verträglicher Statintherapie) – alle Fragestellungen in der Sekundärprävention [6,7]. Eine Übersicht der Ergebnisse des Berichts der AkdÄ findet sich in der Anlage (Anhang).

Fragestellung 1 (Empfehlung 7-13)

Zur Fragestellung 1 der AkdÄ wurden sechs Primärstudien eingeschlossen (Anhang: Tabelle 14) sowie im Bericht auf einen NICE-Evidenzbericht verwiesen [6]. Dieser wurde 2023 aktualisiert (vgl. strukturierte Recherche der NVL 2023). Der Bericht der AkdÄ aus 2023 hebt die statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf den Endpunkt Herzinfarkt hervor und beschreibt die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Schlaganfall als unsicher [6]. Die Empfehlung 7-13 der NVL (Version 6.0) betrachtet insbesondere die mittlere Dosis- vs. Hochdosis-Statin-Therapie.

Die strukturierte bzw. systematische Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023 schloss zwei Publikationen ein [8,9] (vgl. Evidenztabellen), darunter ein aktualisierter Evidenzbericht des NICE (Suche bis April bzw. Juni 2022) [9] sowie eine RCT, welche im Bericht des NICE nicht enthalten war [8].

Die Autor*innen des NICE berichten, dass Statine die erste Wahl einer lipidsenkenden Therapie zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse darstellen – der größte Vorteil gegenüber Placebo wird hier bei der Reduktion von Herzinfarkten gesehen [9]. Es wird empfohlen, eine Hochdosistherapie zu verordnen, was u. a. begründet wird mit einer steigenden Wirksamkeit bei höherer Statindosis, v. a. in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität sowie Herzinfarkte [9]. Diese in 2014 gegebenen Empfehlungen wurden auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz überprüft (n = 7 neue Studien + n = 43 bereits betrachtete Studien), wobei die neu ermittelten Ergebnisse die zuvor getroffenen Schlussfolgerungen nicht veränderten, sondern eher stützten - v. a. durch einen neu betrachteten, kombinierten Endpunkt zu relevanten, unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (MACE) [9].

Der Bericht beschreibt die Klassifikation der Statindosis und weist darauf hin, dass Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg nicht länger eingesetzt werden sollte, auf Grund des Risikos der Myopathie sowie weiterer Symptomatik in Bezug auf die Muskulatur, weshalb der Bericht diese Dosierung in der Betrachtung ausgeschlossen hat [9]. *Hinweis*: die Klassifikation weicht insgesamt von der Tabelle (Übersicht Statindosierungen) der NVL Chronische KHK ab (vgl. Evidenztabellen).

Für Vergleiche unter den Statinen wurden durch das NICE 14 Studien eingeschlossen, darunter 12 Studien zur Sekundärprävention und darunter vier Studien, die eine hohe Dosis der Statine mit einer mittleren Dosis verglichen (Tabelle 3), wobei ein Vorteil der hohen Dosis für den Endpunkt Herzinfarkt berichtet wird sowie eine Tendenz für den neu betrachteten Endpunkt MACE ((sehr) geringe Evidenzsicherheit; vgl. Tabelle 3) [9]. Zusätzlich betrachtete der Bericht unerwünschte Ereignisse (Statine vs. Placebo: u. a. Rhabdomyolyse: OR 2,12 (95 % KI 1,20; 3,73), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende), moderate Evidenzsicherheit) sowie Myalgien: RR 1,02 (95 % KI 1,01; 1,04), n = 13 RCT (n = 103 020 Teilnehmende, hohe Evidenzsicherheit) (Tabelle 4) [9].

Die ergänzend eingeschlossene Studie betrachtete Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom und nach einer aktuellen perkutanen Koronar-Intervention (PCI; n = 582 Patient*innen, mittleres Alter 63,09 Jahre) [8]. Die Patient*innen erhielten entweder 40 mg Rosuvastatin (hohe Dosis) über 1 Jahr (n = 287 Patient*innen) oder nach einem Monat unter 40 mg Rosuvastatin eine geringere Dosis von 5 mg (mittlere Dosis; n = 295 Patient*innen) [8]. In der Risk-of-Bias Bewertung wurden einige Domänen mit einem unklaren bzw. hohen Risiko bewertet, wobei anzumerken ist, dass die Methodik in der Publikation nicht sehr umfangreich beschrieben wird und der Gruppenvergleich mittels gepaartem T-Test durchgeführt wurde [8]. Eine Fallzahlschätzung wurde nicht beschrieben [8]. Für den Endpunkt MACE werden 17 Fälle in der Gruppe der hohen Dosis beschrieben sowie 24 Fälle in der Gruppe der niedrigen Dosis, wobei dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant gekennzeichnet wurde [8]. Zudem ergänzt die Arbeit Informationen zu Surrogatparametern wie C-reaktivem Protein, LDL, HDL, Cholesterol und Triglyceriden (hier nicht dargestellt) sowie zu Sicherheitsparametern wie einem Blutglukoseanstieg (n = 8 vs. n = 5 Patient*innen) sowie Myalgien und Myopathien (n = 15 vs. n = 7 Patient*innen), wobei ein Gruppenwechsel möglich war [8].

Tabelle 3: Ergebnisübersicht Statine (hohe vs. mittlerer (RR) bzw. mittlere vs. hohe Dosis (HR)) nach [9]

Endpunkt	Effektschätzer
Gesamtmortalität	RR 0,99 (95 % KI 0,89; 1,10) n = 2 RCT (n = 18 889 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit HR 0,94 (95 % KI 0,75; 1,19), n = 3 Studien
kardiovaskuläre Mortalität	RR 0,92 (95 % KI 0,72; 1,17) n = 2 RCT (n = 18 889 Teilnehmende), sehr geringe Evidenzsicherheit HR 1,09 (0,94; 1,28), n = 2 Studien
nicht-tödlicher Herzinfarkt	RR 0,81 (95 % KI 0,72; 0,91) n = 3 RCT (n = 19 356 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit HR 1,24 (95 % KI 1,11; 1,40), n = 2 Studien
Schlaganfall	RR 0,87 (95 % KI 0,70; 1,08) n = 2 RCT (n = 9 355 Teilnehmende), geringe Evidenzsicherheit -
schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	RR 0,86 (95 % KI 0,75; 1,00) n = 3 RCT (n = 20 244 Teilnehmende), sehr geringe Evidenzsicherheit HR 1,17 (95 % KI 1,01; 1,36), n = 3 Studien
Hinweis: die Richtung der Effektschätzer (RR und HR) differiert auf Grund der berichteten Effektschätzer in den Studien (gegensätzlich, RR: hohe Dosis vs. mittlere Dosis; HR: mittlere Dosis vs. hohe Dosis) HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RCT = randomisierte kontrollierte Studien, RR = relatives Risiko	

Tabelle 4: Sicherheitsprofil der Statine vs. Placebo (nach [9])

Endpunkt	Effektschätzer (Anzahl/Gesamtanzahl; OR (95% KI) bzw. RR (95% KI))
Rhabdomyolyse (entzündliche Muskelerkrankung, aus Individualdatenanalysen)	33 / 51 554 (0,1%) vs. 15 / 51 466 (0,0%) OR 2,12 (1,20; 3,73); n = 13 Studien moderate Evidenzsicherheit

Endpunkt	Effektschätzer (Anzahl/Gesamtanzahl; OR (95% KI) bzw. RR (95% KI))
Rhabdomyolyse (entzündliche Muskelerkrankung, aus Studien, die nicht in der Individualdatenanalysen enthalten waren)	4 / 5 133 (0,1%) vs. 5 / 4 715 (0,1%) n. a.; n = 9 studies geringe Evidenzsicherheit
Muskelschmerzen (aus Individualdatenanalysen)	13 928 / 51 554 (27,0%) vs. 13 595 / 51 466 (26,4%) RR 1,02 (1,01; 1,04), n = 13 Studien hohe Evidenzsicherheit
Muskelschmerzen (aus Studien, die nicht in der Individualdatenanalysen enthalten waren)	113 / 1 239 (9,1%) vs. 62 / 613 (10,1%) RR 0,95 (0,70; 1,28), n = 3 Studien sehr geringe Evidenzsicherheit
Unerwünschte Ereignisse in Bezug auf die Leber	406 / 51 761 (0,8%) vs. 235 / 51 101 (0,5%) OR 1.70 (1.46; 1.99), n = 20 Studien moderate Evidenzsicherheit
Typ-2 Diabetes mellitus (neu aufgetreten)	2 244 / 47 637 (4,7%) vs. 2 030 / 47 680 (4,3%) RR 1,11 (1,04; 1,17), n = 14 Studien hohe Evidenzsicherheit
Typ-2 Diabetes mellitus (verschlechterter Zustand)	1 / 414 (0,2%) vs. 0 / 207 (0,0%) OR 4,48 (0,07; 286,49), n = 1 Studie sehr geringe Evidenzsicherheit
Hämorrhagischer Schlaganfall	139 / 33 983 (0,4%) vs. 119 / 34 067 (0,3%) RR 1,17 (0,92; 1,49), n = 6 Studien moderate Evidnezsicherheit
Demenz	43 /11 076 (0,4%) vs. 39 / 11 086 (0,4%) RR 1,11 (0,72; 1,70), n = 2 Studien sehr geringe Evidenzsicherheit
Verschlechterung der kognitiven Funktion oder Demenz hohe Intensität vs. Placebo	597 / 807 (74,0%) vs. 599 / 819 (73,1%) RR 1,01 (0,95; 1,07) geringe Evidenzsicherheit
Verschlechterung der kognitiven Funktion oder Demenz hohe Intensität vs. Placebo	39 / 366 (10,7%) vs. 68 / 366 (18,6%) RR 0,57 (0,40; 0,83), n = 1 Studie moderate Evidnezsicherheit
Verschlechterung oder Beeinträchtigung der kognitiven Funktion oder Demenz mittlere Intensität vs. Placebo	35 / 5 101 (0,6%) vs. 32 / 5 079 (0,6%) RR 0,96 (0,59; 1,58) sehr geringe Evidenzsicherheit
Verschlechterung der kognitiven Funktion (im Vergleich zu Studienbeginn) geringe Intensität vs. Placebo	2 891 vs. 2 913 n. a. MD 0,06 Punkte höher (0,04 geringer; 0,16 höher) geringe Evidenzsicherheit

KI = Konfidenzintervall; MD = mittlere Differenz; n. a. = nicht abschätzbar; OR = Odds Ratio; RCT = randomisierte kontrollierte Studien; RR = relatives Risiko

Zudem wurden 11 interessante Zusatztreffer identifiziert, welche nicht den Einschlusskriterien entsprachen und nicht aufbereitet wurden, aber ggf. dennoch interessant sein könnten – zwei Netzwerkmetaanalysen [10,11] (Ge-

genüberstellung verschiedener Vergleiche (n = 7)[1] mit Daten aus RCT sowie eine Gegenüberstellung zu Patient*innen mit Diabetes (Primär oder Sekundärprävention), vier RCT, Subgruppenanalysen bzw. Langzeitbetrachtungen oder Kohorten aus RCT zu anderen Vergleichen oder Endpunkten [12–15] (z. B. Kombinationstherapie mit Ezetimib) sowie fünf Langzeitbetrachtungen [16–20] (darunter eine Studie zu Patient*innen nach akutem Koronarsyndrom (electronic health records, Illinois and Wisconsin verknüpft mit Verordnungsdaten), eine zu Patient*innen mit CAD und CABG (Register), eine zu Patient*innen mit Diabetes (Versicherten-Kohorte, Propensity Score Matching, Korea), eine zu Patient*innen nach Herzinfarkt (Registerdaten aus Krankenhäusern, verknüpft mit Verordnungsdaten und Daten zur Adhärenz, verschiedene Regressionsmodelle, Finnland) und eine zu Patient*innen mit Leberkrankheit, nach koronarer Revaskularisation (Versicherten-Kohorte, 3 Modelle zur Analyse (unadjustiert, adjustiert, Propensity Score gewichtet), Korea).

Fragestellung 2 (Empfehlung 7-14)

Für die Fragestellung 2 der AkdÄ wurden zwei Studien berichtet, welche das Erreichen unterschiedlicher Zielwerte, ggf. auch im Rahmen einer Kombinationstherapie, verglichen (Anhang: Tabelle 15) [6]. Der Bericht der AkdÄ gibt an, dass 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 [6]. In RCT mit unterschiedlich intensiven Titrationsstrategien wurden Statine mit anderen Lipidsenkern kombiniert [6]. In der zweiten Version des Leitfadens wird Bezug genommen auf eine weitere in 2023 publizierte Studie (Nichtunterlegenheitsstudie), welche im Rahmen einer zukünftigen Aktualisierung unter Berücksichtigung systematischer Recherchen diskutiert werden soll [7].

Die strukturierte bzw. systematische Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023 schloss fünf Publikationen ein [21–25] (vgl. Evidenztabellen), darunter zwei RCT [21,22], bei denen die Limitationen beachtet werden müssen sowie drei Langzeitbetrachtungen zu epidemiologischen Daten (Dänische Register, Nationales strukturiertes Programm Irland, Register der ESC) [23–25]. Eine RCT zu einer komplexen Nachbeobachtung durch speziell geschulte Pflegekräfte sowie anleitende Kardiologen im Krankenhaus im Vergleich zur Standardversorgung (Sekundärprävention, n = 1 613 Patient*innen (mittleres Alter 62 Jahre)) [21] soll in der AG Versorgungskoordination diskutiert werden. Relevant erscheint der Hinweis, dass statistisch signifikant mehr Patient*innen der Interventionsgruppe Statine in den ersten zwei Jahre der Beobachtung erhielten (Daten nicht berichtet), ebenso Ezetimib (20 % vs. 7 %) [21].

Im Rahmen der NVL Recherche 2023 wurde eine RCT ermittelt, welche im Leitfaden der AkdÄ bereits angesprochen wurde (Nichtunterlegenheitsstudie, LODESTAR, n = 4 400 Patient*innen, mittleres Alter 65,1 Jahre, Südkorea) [7,22]. Diese Studie untersuchte, ob eine zielwertgesteuerte Therapie („treat-to-tartget“, n = 2 200 Teilnehmende, 6 449 Personenjahre in der Beobachtung) einer festen Hochdosisstatintherapie (n = 2 200 Teilnehmende, 6 461 Personenjahre in der Beobachtung) nicht unterlegen ist, was damit begründet wurde, dass eine feste Hochdosisstatintherapie international als Standard angesehen wird [22]. *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 (Risk-of-Bias). Ob die Endpunkterhebung dennoch verblindet erfolgte, ist unklar, die Studie beschreibt allerdings ein unabhängiges, verblindetes Endpunktkomitee [22]. 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) [22]. 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) [22]. Für den primären Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare Revaskularisation (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 5) [22]. Die bereits beschriebenen Limitationen sind entsprechend zu beachten (sehr geringe Aussagesicherheit).

[1] PCSK9i + high-intensity statins (P9i+HT), PCSK9i + moderate-intensity statins (P9i+MT), ezetimibe + high-intensity statins (Eze+HT), ezetimibe + moderate-intensity statins (Eze+MT), high-intensity statins (HT), moderate-intensity statins (MT), and low-intensity statins (LT)

Tabelle 5: Ergebnisübersicht zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosisstatintherapie (nach [22])

	Effektschätzer zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosisstatintherapie
MACE (kombinierter, primärer Endpunkt)	n = 177 (8,1 %) Betroffene vs. n = 190 (8,7 %) Betroffene absolute Differenz -0,6 Prozentpunkte (obere Grenze des einseitigen 97,5 % KI 1,1) p < 0,001 für Nichtunterlegenheit
Tod	n = 54 (2,5 %) vs. n = 54 (2,5 %) absolute Differenz < 0,1 % (95% KI −0,9 %; 0,9 %); p = 0,99
Herzinfarkt	n = 34 (1,6 %) vs. n = 26 (1,2 %) absolute Differenz 0,4 % (95 % KI −0,3 %; 1,1 %); p = 0,23
Schlaganfall	n = 17 (0,8 %) vs. n = 27 (1,3 %) absolute Differenz −0,5 % (95 % KI −1,1 %; 0,1 %); p = 0,13
koronare Revaskularisation	n = 112 (5,2 %) vs. n = 150 (7,0 %) absolute Differenz −0,1 (95 % KI −1,4; 1,2); p = 0,89
MACE = kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder koronare Revaskularisation Hinweis: geringe Ereignisraten insgesamt; geringer, als in der Fallzahlschätzung angenommen, Einfluss auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden („underpowered"; Limitation, sehr geringe Aussagesicherheit) Ergänzung: die Publikation gibt an, dass für die zuvor festgelegten sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt wurden (vgl. „Table 2" in der Publikation); Limitationen beachten	

Epidemiologische Langzeitbetrachtungen zu Fragestellung 2

Nachfolgend werden drei ergänzende, epidemiologische Langzeitbetrachtungen zusammengefasst. Diese Arbeiten untersuchten u. a. den Einsatz einer lipidsenkenden Therapie, auch intensiviert (wie eine Hochdosisstatintherapie oder eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib), sowie das Erreichen der LDL-Cholesterol-Zielwerte bei Patient*innen mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Krankheiten und akutem Ereignis (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall), also Patient*innen unter besonderem Risiko bzw. Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom [23–25]. Die Arbeiten berichten zudem Einflussfaktoren auf die untersuchten Parameter (s. nachfolgend).

Eine epidemiologische Arbeit berichtet aus dänischen Registern (Kohortenstudie, n = 11 997 Betroffene, mittleres Alter 68,2 Jahre) über ein gesteigertes Erreichen der LDL-Cholesterol-Zielwerte (z. B. LDL-C < 1,8 mmol/L (70 mg/dL)) zwischen 2010 und 2015 bei Patient*innen mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Krankheiten und akutem Ereignis (wie Herzinfarkt, Schlaganfall, peripherer Verschlusskrankheit) bzw. Eingriff (wie Koronarangiografie) (Tabelle 6) [25]. Allerdings wird angegeben, dass dennoch eine relevante Anzahl an Patient*innen diese Zielwerte nicht erreichten [25]. Zudem untersuchten die Autor*innen Assoziationen mit soziodemografischen oder klinischen Parametern [25]. Für die Präzision der Ergebnisse wird angeführt, dass es sich um eine sehr spezifische Population unter Risiko handelt; zudem werden die Labordaten als zuverlässig, vollständig sowie nach validierten Verfahren erhoben über 2 Jahre berichtet [25]. Als Limitation sind Einflussfaktoren, die nicht erhoben bzw. dokumentiert wurden angeführt (z. B. eine Diät oder die körperliche Aktivität sowie die Adhärenz) [25].

Tabelle 6: Einsatz einer lipidsenkenden Therapie und Zielwerte, Dänemark (nach [25])

betrachtete Parameter		Ausprägung
Lipidsenkende Therapie		
	Erreichen der vereinbarten LDL-C Zielwerte (in den ersten zwei Jahre nach Entlassung aus dem Krankenhaus)	40,5 % (in 2010) zu 50,6 % (in 2015), p > 0,001
	erster Einsatz einer lipidsenkenden Therapie (innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus)	48,6 % (in 2010) zu 56,0 % (in 2015), p < 0,001
	intensivierte lipidsenkende Therapie (innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus)	2,2 % (in 2010) zu 12,1 % (in 2015), p < 0,001
	intensivierte lipidsenkende Therapie* (im ersten Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus)	6,7 % (in 2010) zu 24,4 % (in 2015), p < 0,001
Assoziationen des Beginns einer lipidsenkenden Therapie mit soziodemografischen oder klinischen Parametern (u. a.)		

betrachtete Parameter		Ausprägung
	Auftreten eines Herzinfarktes	OR = 10,84 (95 % KI 9,41; 12,48)
	Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls	OR = 8,77 (95 % KI 7,65; 10,05)
	jüngeren Alter (< 40 Jahre)	OR = 3,95 (95 % KI 2,48; 6,28)
	kein Diabetes mellitus als Komorbidität	OR = 3,12 (95 % KI 2,75; 3,53)
	keine Chronische Nierenkrankheit als Komorbidität	OR = 2,29 (95 % KI: 1,78; 2,94)

*intensivierte lipidsenkende Therapie = Hochdosisstatintherapie, Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib oder Statin in Kombination mit anderen Lipidsenkern

Eine weitere epidemiologische Arbeit untersuchte Daten von Patient*innen aus einem strukturierten, kardiovaskulären Sekundärpräventionsprogramm (Heartwatch, Irland), die über acht Jahre beobachtet wurden (n = 5 700, medianes Alter zum Einschluss 65 Jahre, 77 % männlich; wobei insgesamt 38 % der Betroffenen auf Grund einer perkutanen Koronarintervention eingeschlossen wurden sowie 26 % auf Grund eines Koronarartherienbypasses) [24]. Sie nutzten einen 8-Punkte Erfolgsscore (CCare Score) für das Erreichen der vereinbarten Zielwerte, welcher über acht Jahre dokumentiert bzw. berichtet wurde (Auszug siehe Tabelle 7) [24]. Dieser wurde im Median mit 5 angegeben, für alle Untersuchugszeiträume [24]. Das Geschlecht wurde als Einflussfaktor auf den CCare Score ermittelt (Vorteil männlich vs. weiblich: 0,432 (99 % KI 0,335; 0,509)), wobei für Frauen ein etwa 15 % kleinerer Score angegeben wurde, im Vergleich zu Männern); das Alter an sich hatte keinen direkten Einfluss, aber mehr jüngere Patient*innen erreichten einen Score von > 5 (<60 Jahre: 42 %), im Vergleich zu älteren Betroffenen (60-69 Jahre: 38 %; 70+: 34 %) [24].

Tabelle 7: Erfolsscore für das Erreichen vereinbarter Zielwerte, Irland (nach [24])

betrachtete Parameter		Ausprägung
8-Punkte Erfolgsscore (CCare Score)* (Auszug)		
	höherer Score (zu Jahr 8)	36 % der Patient*innen
	unveränderter Score (zu Jahr 8)	32 % der Patient*innen
	geringerer Score (zu Jahr 8)	32 % der Patient*innen
einzelne Parameter des CCare Score* (Auszug)		
	Erreichen der vereinbarten systolischen Blutdruckzielwerte	moderate Verbesserung
	(SBP < 140 mmHg; zu Jahr 1)	64 % der Patient*innen
	(SBP < 140 mmHg; zu Jahr 4)	70 % der Patient*innen
	(SBP < 140 mmHg; zu Jahr 8)	67 % der Patient*innen
	Erreichen der LDL-Cholesterol-Zielwerte	
	(< 1,8 mmol/L; zu Jahr 1)	21 % der Patient*innen
	(< 1,8 mmol/L; zu Jahr 4)	26 % der Patient*innen
	(< 1,8 mmol/L; zu Jahr 8)	30 % der Patient*innen
	Verordnungsquoten Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmer und lipidsenkende Therapie	
	(zu Jahr 1)	88 % der Patient*innen
	(zu Jahr 4)	94 % der Patient*innen
	(zu Jahr 8)	92 % der Patient*innen

*CCare Score, basierend auf:

dem systolischen Blutdruck, dem LDL-Cholesterol, dem HbA1c, der Klassifikation als Nicht-Diabetiker*in, dem Geschlecht, der körperlichen Aktivität, dem Status Nicht-Raucher, der Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmern/ Lipidsenkern

Ergänzend berichtet eine Arbeit (ESC-EORP-CICD-LT Register) über 6 655 Patient*innen mit chronischem Koronarsyndrom (medianes Alter 67 Jahre, 73 % männlich, 23,9 % mit einer Hypertonie als Komorbidität sowie 40,4 % mit einer Hypercholesterinämie, 36,5 % mit einem Herzinfarkt in der Historie (STEMI) sowie 19,6 % mit einer koronaren Revaskularisation) und einer einjährigen Nachbeobachtungszeit (Tabelle 8) [23]. Es wird angegeben, dass, durch die freiwillige Teilnahme am Register, ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann [23]. Zudem

merken die Autor*innen an, dass die Definitionen variieren können, da keine einheitlichen Kodierungen (wie ICD) verwendet wurden sowie eine relevante Anzahl an fehlenden Daten angegeben werden muss [23]. In einem statistischen Modell ermittelten die Autor*innen zudem sieben Variablen, welche unabhängig mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation) einhergingen [23]. Zudem wird eine statistisch signifikant höhere kardiovaskuläre Mortalität für Frauen im Vergleich zu Männern berichtet (2,0 % vs. 1,3 %, p = 0,02) [23]. Die Autor*innen ergänzten, dass 1 434 Patient*innen (66,5 %) mit berichteten LDL-Cholestrol-Werten zu einem Jahr, die empfohlenen Zielwerte nicht erreichten [23].

Tabelle 8: Beobachtete Ereignisse in Jahr 1 sowie assoziierte Variablen, ESC (nach [23])

betrachtete Parameter		Ausprägung
beobachtete Ereignisse		
	Todesfälle (gesamt)	n = 168 (2,5 %)
	kardiovaskuläre Todesfälle	n = 97 (1,5 %)
	(Re-)Hospitalisation (allgemein)	n = 1 606 (27,1 %)
	(Re-)Hospitalisation (auf Grund kardiovaskulärer Ereignisse) - auf Grund Koronarer Herzkrankheit (KHK) - auf Grund einer Herzinsuffizienz - auf Grund einer kardiovaskulären Revaskularisation	n = 1 220 (20,6 %) n = 661 (11,2 %) n = 226 (4,7 %) n = 117 (2,0 %)
Assoziationen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisation)		
	Alter	HR = 1,08 (KI 1,02; 1,16)
	Vorhofflimmern in der Anamnese	HR = 1,23 (KI 1,05; 1,44)
	ischämischer Schlaganfall/ transitorisch ischämische Attacke (TIA)	HR = 1,60 (KI 1,32; 1,95)
	schwere Leberkrankheit in der Anamnese	HR = 1,70 (KI 1,12; 2,58)
	COPD/Asthma in der Anamnese	HR = 1,33 (KI 1,08; 1,64)
	erhöhtes Serumkreatinin	HR = 1,02 (KI 1,01; 1,04)
	verminderte/eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffunktion (LVEF, < 40%)	HR = 1,85 (KI 1,58; 2,16)

Zudem wurden fünf interessante Zusatztreffer identifiziert, welche nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Zwei dieser Arbeiten wurden ergänzend aufbereitet, eine zur Empfehlung 7-15 (Ezetimib) [26] sowie eine weitere zur Empfehlung 7-16 (PCSK9) (Zusatzinformation (Empfehlung 7-15 sowie 7-16)) [27]. Die weiteren Arbeiten wurden nicht aufbereitet, könnten aber dennoch von Interesse sein – RCT bzw. gesonderte Auswertungen aus RCT [28] (eine zu Patient*innen mit stabiler CAD (Pitavastatin, Post-hoc Analyse, 6-Monatsdaten u. a. zu LDL-C, dessen Ziel-Kategorien und 5 Jahresdaten zum primären Endpunkt, Japan), Kohortenstudien [29,30] (eine zu Patient*innen nach akutem Koronarsyndrom (Register, (Nicht-)Erreichen der Lipidzielwerte sechs bis 12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus, Australien), eine zu Patient*innen unter Statinen (General practice electronic medical records, erreichte LDL-C Zielwerte, Australien)).

Zusatzinformation (Empfehlung 7-15 sowie 7-16)

zur Empfehlung 7-15 (Ezetimib) [26]

Der Hintergrundtext zur Empfehlung (Version 6.0) beschreibt aktuell die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT aus 2015, welche die einleitend angeführten Metaanalysen dominiert [3]. In der themenübergreifenden Recherche der NVL 2023 fand sich eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2018, welche insgesamt 26 Studien (aus 108 Arbeiten) zu 23 499 Patient*innen einschloss, wobei Ezetimib (10 mg/Tag) in allen Studien ergänzend zu einer weiteren lipidsenkenden Therapie (Statine (n = 25 Studien) oder Fenofibrat (n = 1 Studie)) untersucht wurde (Tabelle 9) [26]. Diese Arbeit beschreibt, dass auch hier die Analysen v. a. durch zwei große Studien beeinflusst wurden (IMPROVE-IT 2015 sowie HIJ-PROPER 2017) [26].

Tabelle 9: Ergebnisse Ezetimib + Statin vs. Statin allein, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [26])

Endpunkte	Ezetimib + Statin vs. Statin	Ezetimib + Statin oder Febofibrat vs. Statin oder Fenofibrat allein
relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	RR 0,94 (95 % KI 0,90; 0,98) von 284/1 000 auf 267/1 000 (95 % KI 256; 278) n = 10 Studien (n = 21 727 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	RR 0,98 (95 % KI 0,91; 1,05) n = 8 Studien (n = 21 222 Teilnehmende) hohe Evidenzqualität
kardiovaskuläre Mortalität	-	RR 1,00 (95 % KI 0,89; 1,12) n = 6 Studien (n = 1 9457 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität
Herzinfarkt	RR 0,88 (95 % KI 0,81; 0,95) von 105/1 000 auf 92/1 000 (95 % KI 85; 100) n = 6 Studien (n = 21 145 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	-
Schlaganfall	RR 0,83 (95 % KI 0,71; 0,97) von 32/1 000 auf 27/1 000 (95 % KI 23; 31) n = 6 Studien (n = 21 205 Teilnehmende) moderate Evidenzqualität	-
koronare Revaskularisation	RR 0,94 (95 % KI 0,89; 0,99) von 196/1 000 auf 184/1 000 (95 % KI 175; 194) n = 7 Studien (n = 21 323 Teilnehmende)	-
Sicherheit	Hepatopathie RR 1,14 (95 % KI 0,96; 1,35) n = 4 Studien (n = 20 687 Teilnehmende) geringe Evidenzqualität Myopathie RR 1,31 (95 % KI 0,72; 2.38) n = 3 Studien (n = 20 581 Teilnehmende) sehr geringe Evidenzqualität Rhabdomyolyse beschrieben mit weiten Konfidenzintervallen und geringer Ereignisrate Abbruch auf Grund unerwünschter Ereignisse beschrieben als geringe bzw. keine Unterschiede zwischen den Gruppen	-

KI = Konfidenzintervall, MACE = kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung auf Grund instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation, RR = Relatives Risiko, SR = systematische Übersichtsarbeit

zur Empfehlung 7-16 (PCSK9) [27]

Der Hintergrundtext zur Empfehlung (Version 6.0) beschreibt aktuell v. a. die Evidenz aus vier Studien; zudem werden systematische Übersichtsarbeiten berichtet [3]. In der themenübergreifenden Recherche der NVL 2023 fand sich eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2020, welche insgesamt 24 Studien aus 34 Arbeiten zu 60 997 Patient*innen einschloss, wobei 18 Studien Alirocumab (n = 26 583 Patient*innen) sowie sechs Studien Evolocumab (n = 34 435 Patient*innen) betrachteten [27]. Etwa 29 % der Teilnehmenden (n = 7 721) waren weiblich; etwa 10 % (n = 4 590 Teilnehmende) hatten keine kardiovaskuläre Erkrankung in der dokumentierten Anamnese [27]. Für alle Teilnehmenden wurde eine lipidsenkende Therapie oder eine entsprechende Lebensstilanpassung in der Historie beschrieben [27]. Jeweils 12 Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evolocumab) waren placebo-kontrolliert (hohe Evidenzsicherheit; Primärprävention), sechs Studien (Alirocumab) bzw. drei Studien (Evolocumab) verglichen einen aktiven Komparator ((sehr) geringe Evidenzsicherheit; Sekundärprävention, Tabelle 10) [27]. Einige Risk-of-Bias Domänen wurden mit einem unklaren oder hohen Risiko klassifiziert, wobei unvollständige Daten sowie eine mangelnde Verblindung auf Grund eines open-label-Designs hervorzuheben sind

– multiple Imputation bzw. spezifische Modelle werden hier als Lösungsansatz beschrieben [27]. Die Autor*innen geben an, dass keine der eingeschlossenen Studien über die Lebensqualität berichtete [27]. 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) [27]. Da es sich um biologische Arzneimittel handelt, sind diese unter besonderer Beobachtung bzw. Nachverfolgung und unterliegen der periodischen Sicherheitsberichterstattung.

Tabelle 10: Ergebnisse PCSK9 vs. Ezetimib + Statin, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [27])

Endpunkte	Alirocumab vs. Ezetimib und Statin (Sekundärprävention)	Evolocumab vs. Ezetimib und Statin (Sekundärprävention)
kardiovaskuläre Ereignisse (kombinierter Endpunkt)	RD 1 % OR 1,37 (95 % KI 0,65; 2,87) n = 3 Studien n = 1 379 Teilnehmende geringe Evidenzsicherheit	RD < -1 % OR 0,66 (95 % KI 0,14; 3,04) n = 1 Studie n = 218 Teilnehmende sehr geringe Evidenzsicherheit
Mortalität	RD -1 % OR 0,51 (95 % KI 0,18; 1,40) n = 5 Studien n = 1 333 Teilnehmende geringe Evidenzsicherheit	RD < 1 % OR 0,43 (95 % KI 0,14; 1,30) n = 3 Studien n = 5 223 Teilnehmende sehr geringe Evidenzsicherheit
Herzinfarkt	RD 1 % OR 1,45 (95 % KI 0,64; 3,28) n = 5 Studien n = 1 734 Teilnehmende geringe Evidenzsicherheit	RD < 1 % OR 0,66 (95 % KI 0,23; 1,85) n = 3 Studien n = 5 003 Teilnehmende sehr geringe Evidenzsicherheit
Schlaganfall	RD < 1% OR 0,85 (95 % KI 0,13; 5,61) n = 5 Studien n = 1 734 Teilnehmende geringe Evidenzsicherheit	unzureichende Datenlage

KI = 95 % Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, SR = systematische Übersichtsarbeit

Fragestellung 3 (neu)

Zur Fragestellung 3 wurden in die erste Version des Berichts der AkdÄ fünf Studien eingeschlossen, zur Therapie mit Bempedoinsäure in Kombination mit Statinen und oder Ezetimib bzw. mit der Angabe eines Placebos ohne lipidsenkende Begleittherapie gegenüber der (Therapie)-strategie ohne Bempedoinsäure (Tabelle 16) [6] – Goldberg 2019 [31] (CLEAR Wisdom), Ray 2019 [32] (CLEAR Harmony), Ballantyne 2018 [33] (CLEAR Tranqulity), Laufs 2019 [34] (CLEAR Serenity), Ballantyne 2020 [35]. Die zweite Version (Juli 2023) ergänzt Überlegungen zur Statinintoleranz (Primärprävention) sowie die Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie [7,36], welche zur Diskussion auch in der Aktualisierungsrecherche der NVL eingeschlossen wurde [7].

Die strukturierte bzw. systematische Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 schloss sechs systematische Übersichtsarbeiten ein (vgl. auch separate Evidenztabellen) [37–42]. Diese beinhalteten drei bis 11 Studien (Primär- und Sekundärprävention) - darunter die fünf Studien (klassifiziert als Primär- und Sekundärprävention), welche auch der Bericht der AkdÄ (Version 1.0) ermittelte [31–35].

Zusammenfassung aus 2023

Die jüngsten Arbeiten aus 2023 [37,38] beinhalten eine zusätzliche Studie (CLEAR Outcomes), die auch in der zweiten Version des Leitfadens der AkdÄ berichtet wurde [36] (hier klassifiziert als Primär- und Sekundärprävention) und analysierten ergänzende Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit. Diese beiden Arbeiten werden hier zusammenfassend berichtet – wobei eine Arbeit 11 Studien zur Primär- und Sekundärprävention metaanalysierte

(n = 18 496 Patient*innen, mittleres Alter 65,3 Jahre, 45,6 % weiblich; Prävalenz Diabetes mellitus 42,5 %, Prävalenz Bluthochdruck 78,4 %, Tabelle 11) [37] 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 12) [38].

Qualitätsbewertung

Beide Arbeiten [37,38] erhielten die AMSTAR-II-Bewertung gering, v. a. auf Grund einer fehlenden Liste der ausgeschlossenene Volltexte mit Ausschlusssgrund. Die Arbeiten selbst nahmen keine Bewertung nach GRADE vor. Die Risk-of-Bias Bewertung wurde in der ersten Arbeit für sieben der 11 Studien mit geringem Risiko bewertet und für vier Studien mit moderatem Risiko (Risk-of-Bias) [37]. Die zweite Arbeit bewertete die drei eingeschlossenen Studien mit geringem Risiko (Risk-of-Bias), dokumentierte allerdings eine relevante Heterogenität auf Grund der Begleitmedikation als zu beachtende Limitation (Inkonsistenz) [38]. Eine der Arbeiten merkte an, dass fast alle Studien eine relativ kurze Nachbeobachtungszeit aufweisen (Nachbeobachtung variierte hier zwischen zwei und 12 Monaten, nur eine Studie wies eine mediane Nachbeobachtung von 40,6 Monaten auf), im Vergleich zu den in der klinischen Praxis zu erwartenden Zeiträumen für eine lipidsenkende Therapie (Inkonsistenz, Indirektheit) [37]. Unter Beachtung der Limitationen (Inkonsistenz) und Berücksichtigung der großen Studienpopulation kann eine übergeordnete Einstufung als moderate Evidenzsicherheit (+++-) erfolgen; eine der Arbeiten nimmt Bezug darauf, dass ein Publikationsbias nicht ersichtlich wird (Funnel Plot) [37]. Zu beachten sind die Sicherheitsparameter.

Zusatzinformation zur Diskussion

Vier Publikationen wurden zur Diskussion ergänzend aufbereitet (vgl. separate Evidenztabellen) [36,43–45] – eine RCT, inkl. Protokollpublikation zur Primär- und Sekundärprävention (50 % KHK, 23 % Statintherapie) [36,43], eine Subgruppenanalyse von Phase 3 Studien zu Patient*innen mit Bempedoinsäure ohne Statintherapie (Fokus Charakteristika der Patient*innen) [44] sowie eine offene, verlängerte RCT (Fokus Charakteristika der Patient*innen sowie Sicherheitsparameter zum Zeitpunkt nach 78 Wochen (Tabelle 13); n = 1 462 Patient*innen (mittleres Alter 66,9 Jahre, 73,9 % männlich, 96,3% mit arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, 79,4% mit Bluthochdruck als Komorbidität)) [45]. 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 [45]. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessen wurden Erkrankungen der Muskulatur (Expositionsadjustierte 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) [45].

Zudem konnten acht interessante Zusatztreffer identifiziert werden, welche nicht den Einschlusskriterien entsprachen und nicht aufbereitet wurden [46–53] – vier systematische Übersichtsarbeiten (darunter ein qualitativer Bericht zu n = 11 Artikeln (n = 3 RCT), zwei Netzwerkmetaanalysen, eine Übersicht zu Behandlungspfaden), zwei Publikationen des NICE Instituts (ergänzende Information aus der Kommentierungsphase sowie Guidance 2021 zu Bempedoinsäure/Ezetimib), ein Evidenzbericht des IQWIG (Bempedoinsäure/Ezetimib, 2021) sowie ein Prädiktionsmodell aus RCT (SMART prediction model, zur Abschätzung des 10-Jahresriskos, kardiovaskulär).

Tabelle 11: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention), SR 2023 (nach [37])

Endpunkt	Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI)	Absolute Risikodifferenz (ARD) Number needed to treat/harm (NNTB/H)
Gesamtmortalität	RR 1,05 (95 % KI 0,92; 1,19)	ARD 0,24 (95 % KI -0,39; 0,96) -
MACE	RR 0,87 (95 % KI 0,80; 0,95)	ARD -1,63 % (95 % KI -2,51; -0,68) NNT 62 (95 % KI 40; 147)
kardiovaskuläre Mortalität	RR 1,05 (95 % KI 0,89; 1,24)	ARD 0,16 (95 % KI -0,33; 0,75) -
Herzinfarkt	RR 0,76 (95 % KI 0,66; 0,89)	ARD -1,03 % (95 % KI -1,50; -0,49) NNT 98 (95 % KI 67; 207)
Schlaganfall	RR 0,87 (95 % KI 0,69; 1,08)	ARD -0,27 (95 % KI -0,61; 0,17) -

Endpunkt	Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI)	Absolute Risikodifferenz (ARD) Number needed to treat/harm (NNTB/H)
Krankenhausaufenthalt (instabile Angina)	RR 0,70 (95 % KI 0,55; 0,89)	ARD -0,57 % (95 % KI -0,85; -0,21) NNT 177 (95 % KI 119; 484)
Revaskularisation	RR 0,81 (95 % KI 0,72; 0,91)	ARD -1,31 % (95 % KI -1,94; -0,60) NNT 77 (95 % KI 52; 167)
Risiko für Gicht	RR 1,56 (95 % KI 1,27; 1,91)	ARD 0,99 %; NNH 101
Myalgie	RR 0,85 (95 % KI 0,75; 0,95)	ARD -0,99 %; NNH 102
Nierenfunktionsstörung	RR 1,35 (95 % KI 1,22; 1,49)	ARD 2,54 %; NNH 40
Gallenstein(leiden)	RR 1,87 (95 % KI 1,43; 2,44)	ARD 1,01 %; NNH 100
Diabetes mellitus (neu/verschlechterter Zustand)	RR 0,91 (95 % KI 0,83; 1,00)	ARD -1,24 (95 % KI -2,42; 0,06)
MACE = relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt auf Grund instabiler Angina, Revaskularisation); Studienpopulation gesamt: n = 11 Studien (n = 18 496 Patient*innen)		

Tabelle 12: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention, Betroffene unter hohem Risiko), SR 2023 (nach [38])

Endpunkt	Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI)
MACE	RR 0,86 (95 % KI 0,80; 0,94)
kardiovaskuläre Mortalität	RR 1,05 (95 % KI 0,89; 1,24)
Herzinfarkt	RR 0,76 (95 % KI 0,65; 0,89)
Schlaganfall	RR 0,98 (95 % KI 0,78; 1,24)
Krankenhausaufenthalt (instabile Angina)	RR 0,69 (95 % KI 0,54; 0,88)
Revaskularisation	RR 0,81 (95 % KI 0,72; 0,91)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR 1,01 (95 % KI 1,00; 1,03)
Schwere UE	RR 1,02 (95 % KI 0,96; 1,08)
LDL-Cholesterol	mittlere Differenz (MD) -17,47 (95 % KI -21,13; -13,81), Heterogenität beschrieben
MACE = relevante unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (definiert als Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt auf Grund instabiler Angina, koronare Revaskularisation) Studienpopulation gesamt: n = 3 Studien (n = 16 978 Patient*innen)	

Tabelle 13: Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen (nach [45])

Endpunkt	Effektschätzer (Inzidenz n (%)), unabhängig von der Kausalität
Unerwünschte Ereignisse (behandlungsbezogen)	gesamt (OLE Studie): 78,2 % (n = 1 143) zur Woche 130: 78,1 % (n = 758) zur Woche 78: 78.3% (n = 492)
schwere unerwünschte Ereignisse (behandlungsbezogen)	gesamt (OLE Studie): 20,5 % (n = 299) zur Woche 130: 20,8 % (n = 202) zur Woche 78: 19,7 % (n = 97)
unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führten	gesamt (OLE Studie): 7,8 % (n = 114) zur Woche 130: 7,1 % (n = 69) zur Woche 78: 9,1% (n = 45) am häufigsten:

Endpunkt	Effektschätzer (Inzidenz n (%)), unabhängig von der Kausalität
	- Myalgien n = 9 (0,6 %) - Muskelspasmen n = 8 (0,5 %)
tödliche Ereignisse	gesamt (OLE Studie): 0,9 % (n = 13) zur Woche 130: 1,0 % (n = 10) zur Woche 78: 0,6 % (n = 3)
unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (präspezifiziert, OLE gesamt)	n = 124 (8,5 %) Erkrankungen der Muskulatur n = 27 (1,8%) Erhöhte Kreatininkinase n = 81 (5,5 %) Typ-2-Diabetes mellitus (neu aufgetreten oder verschlechtert) n = 41 (2,8 %) renale Erkrankungen n = 38 (2,6 %) Gicht n = 18 (1,2 %) Hypoglykämien n = 13 (0,9 %) Neurodegenerative Erkrankungen
OLE (Verlängerung der CLEAR Harmony Studie), n = 1 462 Patient*innen gesamt (unter Bempedoinsäure), Nachbeobachtung über 78 Wochen; ein Teil der Patient*innen entstammte dem Interventionsarm der CLEAR Harmony Studie und wurde damit über 130 Wochen unter Bempedoinsäure beobachtet, der andere Teil aus der Placebogruppe die zur Intervention wechselte (Nachbeobachtung 78 Wochen) [45]	

Übersicht bis 2022

Im Evidenzbericht des NICE aus 2020 wird neben den fünf Studien [31–35] auf weitere Studien Bezug genommen (u. a. n = 10 Phase 2 Studien sowie n = 15 Phase 1 Studien) [42]. Zudem werden noch andauernde Studien berichtet (CLEAR Harmony open-label Extension (OLE), CLEAR Outcomes) [42]. Der Bericht stützt sich auf ein klinisches Programm zu Bempedoinsäure (Adenosintriphosphatcitratlyasehemmer mit dem gleichen Angriffspunkt wie die Statine), in dem die Wirksamkeit und Sicherheit einer LDL-Cholesterolsenkenden Therapie mit Bempedoinsäure in Kombination mit einer weiteren lipidsenkenden Therapie (maximal tolerierte Statintherapie oder Ezetimib oder PCSK9 Hemmer) bei Patient*innen, deren LDL-C Werte nicht ausreichend kontrolliert sind, untersucht [42]. Eingangs aufgeführt werden die Indikationen für Bempedoinsäure bzw. die Fixkombination von Bempedoinsäure mit Ezetimib, welche von der EMA in 2020 zugelassen wurden[2] [42]. Das NICE fasst zusammen, dass die vier beendeten Phase 3 Studien zu Bempedoinsäure (CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom, CLEAR Serenity, CLEAR Tranquility) sowie zwei Phase 2 Studien (1002-008; 1002-009) im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten LDL-C Senkung von Baseline zur Woche 12 führten, bei Patient*innen mit Hypercholesterinämie und maximal tolerierter Statintherapie bzw. Statinintoleranz, wobei dieser Effekt zuerst nach vierwöchiger Therapie dokumentiert wurde und über die Studiendauer anhielt [42]. Es wird erwähnt, dass die LDL-C Senkung durch Bempedoinsäure gleich war in den Subgruppen der Phase 3 Studien, wobei Patient*innen unter maximal tolerierter Statintherapie eine zusätzliche LDL-Senkung aufwiesen und eine größere Senkung bei Patient*innen ohne Statintherapie sichtbar war; Patient*innen unter Ezetimibtherapie war die Wirksamkeit von Bempedoinsäure ähnlich zwischen Patient*innen mit und ohne Ezetimib (post-hoc Analyse) [42]. Ergänzend dokumentiert der Bericht, dass Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zu einer lipidsenkenden Basistherapie, die Plasmaspiegel von Apolipoprotein, non-HDL-C sowie des Gesamtcholesterins statistisch signifikant senkte [42].

[2] Indication for bempedoic acid (EMA): Adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:
- in combination with a statin or a statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin intolerant or for whom a statin is contraindicated.

Indication for bempedoic acid and ezetimibe FDC (EMA): Adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:
- in combination with a statin in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin in addition to ezetimibe,
- alone in patients who are either statin intolerant or for whom a statin is contraindicated, and are unable to reach LDL-C goals with ezetimibe alone,
- in patients already being treated with the combination of bempedoic acid and ezetimibe as separate tablets with or without statin

Zur Fixkombination (Bempedoinsäure + Ezetimib) fasst der Bericht des NICE zusammen, dass diese in einer Phase 3 Studie (1002FDC-053) untersucht wurde, mit Patient*innen unter hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Grund von atherosklerotischen Veränderungen (ASCVD), Herzinsuffizienz oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren, die bereits eine maximal tolerierte Statintherapie erhielten [42]. Für die Fixkombination im Vergleich zu Placebo wird dabei eine statistisch signifikante Senkung des LDL-C zur Woche 12 beschrieben, ebenso für die betrachteten Subgruppen [42]. Als unterstützende Evidenz für die Fixkombination bei statinintoleranten Patient*innen wird eine weitere Studie angeführt (CLEAR Tranquility), welche die freie Kombination von Bempedoinsäure und Ezetimib untersuchte, wobei pharmakokinetische Äquivalenz durch pharmakokinetische Untersuchungen ergänzt wurde [42].

Es wird eine variierende mittlere LDL-C-Differenz zwischen - 15,7 % und -38,0 % ($p < 0,001$) berichtet [42]. Ergänzend angegeben sind häufige unerwünschte Ereignisse, die öfter unter Bempedoinsäre auftraten als unter Placebo sowie geringe Veränderungen in den Laborparametern (u. a. Anstieg des Kreatinins, der Harnsäure, auffällige Leberfunktionsparameter) und Therapieabbrüche auf Grund von unerwünschten Ereignissen u. a. in Bezug auf die Muskulatur, wobei anzumerken ist, dass die detaillierten Daten im Bericht geschwärzt und somit an dieser Stelle nicht dokumentierbar sind [42]. Die beiden weiteren systematischen Übersichtsarbeiten aus 2021 und 2022 der NVL Recherche 2023 berichten u. a. Sicherheitsparameter sowie Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel, wobei auf die geringe Anzahl der Ereignisse für den primären Wirksamkeits-Endpunkt sowie Heterogenität u. a. auf Grund unterschiedlicher Studiendauer hingewiesen wird (vgl. separate Evidenztabellen) [39,40].

Der etwa 900 Seiten umfassende Bericht enthält zudem Pfade für die lipidsenkende Therapie, welche die Empfehlungen des NICE für die Versorgung wiederspiegeln sowie die Verortung von Bempedoinsäure bzw. deren (fixe) Kombination [42]:

- Eintritt in den Algorithmus über Patient*innen unter hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Ereignisse,
- wobei drei Arme weiterleiten (einer zu Lebensstilinterventionen, einer zu Behandlungen, die nicht erfolgen sollten sowie einer zum Bereich, bevor eine Behandlung erfolgt (Information und Anleitung, Therapieplanung);
- dieser letzte Arm gliedert sich in die Primär- sowie die Sekundärprävention, wobei für beide zunächst Statine sowie Ezetimib, wenn Statine kontraindiziert sind, empfohlen werden;
- gefolgt wird diese Empfehlung von der Möglichkeit einer Statinintoleranz (a) oder einer nicht ausreichend wirksamen lipidsenkenden Therapie (b);
- für (a) wird zunächst Ezetimib als Therapiealternative empfohlen und falls notwendig und geeignet als duale Therapie mit PCSK9, (Kombinationen mit Bempedoinsäure werden hier in einer separaten Tabelle mitberücksichtigt, wobei CLEAR Serenity (Hintergrund: max. tolerierte Statintherapie) sowie CLEAR Tranquility (Hintergrund: Ezetimibtherapie) als Zitation aufgeführt sind)
- für (b) wird zunächst eine Kombination des Statins mit Ezetimib empfohlen und falls notwendig und geeignet eine Triple-Therapie mit PCSK9, (Kombinationen mit Bempedoinsäure werden hier in einer separaten Tabelle mitberücksichtigt, wobei CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom und eine weitere Studie (1002FDC-053) als Zitation aufgeführt sind (Hintergrund: maximal tolerierte Statintherapie bzw. Statin + Ezetimib)) [42].

Anhang

Zusammenfassung der Evidenz – Lipidsenker (AkdÄ, 2023)

PICO Frage (3)/4 der AkdÄ (Statin hoch vs. Statin niedrig-moderat), bis Dez 2021

(Sekundärprävention bis Dezember 2021 SR, RCT)

Neben den sechs eingeschlossenen Primärstudien (Tabelle 14) wurden auch Evidenzberichte berücksichtigt [6]. Eine Metaanalyse des NICE Instituts zum Vergleich der Statin-Hochdosis- vs. moderater Dosis Therapie wird im Bericht zitiert [6,54]. In diesen eingeschlossen wurden vier Primärstudien [54–58]. Berichtet wurden dabei Angaben zur Gesamtmortalität (9,6 % vs. 9,8 %; RR 0,98 (95 % KI 0,92-1,04)), zur kardiovaskulären Mortalität (5,5 % vs. 5,8 %; RR 0,95 (95 % KI 0,87-1,03)), zu nicht-tödlichen Herzinfarkten (6 % vs. 7 %; RR 0,85 (95 % KI 0,78-0,92)) sowie Schlaganfällen (3 % vs. 3,5 %; RR 0,88 (95 % KI 0,77-1,01)) [6]. Die Tabelle 14 enthält zwei zusätzliche Primärstudien [6,59,60]. ***Hinweis**: eine Aktualisierung des NICE-Evidenzberichts erfolgte im Mai 2023 [9].*

Tabelle 14: Statine hoch vs. Statine niedrig-moderat (RCT bis Dezember 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention)

	LaRosa 2005 (TNT) [56]	Pedersen 2005 (IDEAL) [55]	SEARCH Collaborative Group 2010 (SEARCH) [58]	de Lemos 2004 (A to Z) [57]	Cannon 2004 (PROVE-IT) [59]	Im 2018 [60]
Studientyp **Patientenzahl** **Laufzeit**	RCT, db 10.001 4,9 a	RCT, offen, PROBE 8.888 4,8 a	RCT, db 12.064 6,7 a	RCT, db 4.497 2,0 a	RCT, db 4.162 2 a	RCT, offen 2.000 1,0a
Intervention	Atorvastatin 80 mg/d	Atorvastatin 80 mg/d	Simvastatin 80 mg/d	40 mg/d für 30 d, dann 80 mg/d Simvastatin	80 mg/d Atorvastatin	40 mg/d Atorvastatin
Komparator	Atorvastatin 10 mg/d	Simvastatin 20 (-40) mg/d, nach 24 Wo einmalig Dosisanpassung auf 40 mg/d bei Gesamt-Chol > 190 mg/dl	Simvastatin 20 mg/d	Placebo für 4 Mo., dann 20 mg/d Simvastatin	40 mg/d Pravastatin, falls LDL >125 mg/dl 80 mg/d	20 mg/d Pravastatin
Zielwert-gesteuert	nein	nein (Ziel: ca. 55% Reduktion vs. ca. 35% Reduktion LDL)	nein	nein	nein	nein
Indikation	Sekundärprävention	Sekundärprävention	Sekundärprävention	Sekundärprävention	Sekundärprävention	Sekundärprävention
Indikation Hauptpopulation	chronische KHK	chronische KHK	chronische KHK	akutes Koronarsyndrom (STEMI + NSTEMI)	akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI, instabile Angina)	chronische KHK
Einschluss-kriterien	35 - 75 Jahre u. Anamnese von früherem Herzinfarkt o. Angina + objektivierte KHK o. koronare Revaskularisation u. G4LDL < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) nach 8 Wo 10 mg/d Atorvastatin	≤ 80a u. Anamnese früherer Infarkt u. "Indikation für Statin gemäß aktueller nationaler Leitlinien"	18-80a u. Anamnese früherer Infarkt u. Indikation für Statin u. Gesamt-Chol. ≥ 3,5 mmol/l unter Statin oder ≥ 4,5 mmol/l ohne Statin	21-80a u. STEMI o.NSTEMI u. Lyse oder PCI, falls Symptome ≤12 Std., falls >12 Std. keine Rep. u. stabil u. ≥ 1 Risiko (>70a, Diabetes, in Anamnese KHK, pAVK oder Insult, kardiale Enzyme, Angina oder Ischämie im EKG, Mehrgefäß-HK) u. Gesamt-Chol. ≤ 250 mg/dl	≥ 18a u. AKS in letzten 10 Tagen u. LDL-C ≤ 250 mg/dl oder ≤ 200 mg/dl bei Vortherapie	chronische, stabile KHK; PCI mit DES (91%) vor 12 Mo; keine Ereignisse nach PCI; keine sonstige Indikation für hohe Statindosis

	LaRosa 2005 (TNT) [56]	Pedersen 2005 (IDEAL) [55]	SEARCH Collaborative Group 2010 (SEARCH) [58]	de Lemos 2004 (A to Z) [57]	Cannon 2004 (PROVE-IT) [59]	Im 2018 [60]
Primärer Endpunkt Definition	MCVE = CV-Tod o. nicht-fataler Infarkt ohne Bezug zu Revasc. o. Reanimation nach Herzstillstand o. nicht-fataler Insult					
Primärer Endpunkt Definition	MCVE = Koronarer Tod o. nicht-fataler Infarkt ohne Bezug zu Revasc. o. Reanimation nach Herzstillstand o. fataler oder nicht-fataler Insult	MCE = koronarer Tod, Hospitalisierung wg. nicht-fatalem Infarkt, Reanimation bei Arrest	MVE = koronarer Tod o. nicht-fataler Infarkt o. Insult o. jede arterielle Revasc.	CV-Tod o. nicht-fataler Infarkt o. erneut stationär wg. AKS o. Insult	Tod o. Infarkt o. Hospitalisation wg. instabiler Angina o. koronare Revaskularisation o. Insult	Tod, Infarkt, Insult, Stent-Thrombose, (target/non-traget) Revaskularisiation, Nierenfunktion schlechter, pAVK-Intervention, Aufnahme wg. kardialer Ereignisse (Angina, Dyspnoe, Ödeme, Synkopen)
Primärer Endpunkt Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	8,7% vs. 10,9% HR 0,78 (0,69–0,89) p < 0.001	9,3% vs. 10,4% HR 0,89 (0,78-1,01) p = 0,07	24,5% vs. 25,7% RR 0,94 (0,88-1,01) p = 0,10	14,4% vs. 16,7% HR 0,89 (0,76-1,04) p = 0,14	22,4% vs. 26,3% RR 0,84 (0,74-0,95) p = 0,005	2,5% vs. 4,1% HR 0,58 (0,36-0,92) p = 0,018
Gesamtmortalität Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	5,7% vs. 5,6% HR 1,01 (0,85–1,19) p = 0,92	8,2% vs. 8,4% HR 0,98 (0,85-1,13) p = 0,81	16,0% vs. 16,1% RR 0,99 (0,91-1,09) p = 0,90	5,5% vs. 6,7% HR 0,79 (0,61-1,02) p = 0,08	2,2% vs. 3,2% RR 0,72 p = 0,07	0,5% vs. 0,8% HR 0,63 (0,21-1,91) p = 0,281
kardiovaskuläre Mortalität Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	koronare Mortalität 2,0% vs. 2,5% HR 0,80 (0,61–1,03) p = 0,09	5,0% vs. 4,9% HR 1.03 (0,85-1,24) p = 0,78	Koronarer Tod: 7,4% vs. 7,3% 1·02 (0·89–1·16) k.A. Vaskulärer Tod: 9,4% vs. 9·5% RR 0,99 (0,88-1,11) 0,84	4,1% vs. 5,4% HR 0,75 (0,57-1,00) p = 0,05	1,1% vs. 1,4% RR 0,70 n.s.	0% vs. 0,4% - p = 0,025
nicht-tödliche Herzinfarkte Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	nicht-fataler Infarkt ohne Bezug zu Revascularisation 4,9% vs. 6,2% HR 0,78 (0,66–0,93) p = 0,004	6,0% vs. 7,2% HR 0,83 (0,71-0,98) p = 0,02	6,6% vs. 7,7% RR 0,85 (0,75-0,99) k.A.	nur Daten zu Infarkt insgesamt: 7,1% vs. 74,4% HR 0,96 (0,77-1,21) p = 0,74	Infarkt insgesamt 6,6% vs. 7,4% 0,87 n.s	Nicht-Target-MI: 0,1% vs. 0,7% HR 0,13 (0,02-1,10) p = 0,033 Target-MI: 01% vs. 0,2% keine weiteren Angaben

	LaRosa 2005 (TNT) [56]	Pedersen 2005 (IDEAL) [55]	SEARCH Collaborative Group 2010 (SEARCH) [58]	de Lemos 2004 (A to Z) [57]	Cannon 2004 (PROVE-IT) [59]	Im 2018 [60]
nicht-tödliche Schlaganfälle Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	fatale und nicht-fatale Insulte 2,3% vs. 3.1% HR 0,75 (0,59–0,96) p = 0,02	nur Gesamtrate für Insult!! 3,4% vs. 3,9% HR 0,87 (0,70-1,08) p = 0,20	3,5% vs. 3,8% RR 0,91 (0,75–1,10) k.A. Stroke insgesamt: 4,2% vs. 4,6% RR 0,91 (0,77–1,08) p = 0,30	(Insulte insgesamt) 1,3% vs. 1,8% HR0,79 (0,48-1,30) p = 0,36	Insult insgesamt 1,0% vs. 1,0% RR 1,09 n.s.	Insult insgesamt: 0,2% vs. 0,3% HR 0,51 (0,09-2,83) p = 0,409
weitere Komponenten PEP Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Wiederbelebung nach Arrest 0,5% vs. 0,5% HR 0,96 (0,56–1,67) p = 0,89	Reanimation bei Arrest 0,2% vs. 0,2% k.A.	nicht-koronare Revasc.: 2,4% vs. 3,1% k.A. (lt. Grafik signifikant) koronare Revasc. 9,5% vs. 10,1% RR 0,94 (0,66-1,34) k.A. (lt. Grafik nicht signifikant)	Rehospitalisation wg. AKS 4,9% vs. 5,0% HR 0,99 (0,76-1,31) p = 0,97	Hospitalisation wg. instabiler Angina 3,8% vs. 5,1% RR 0,71 p = 0,02 koronare Revaskularisation 16,3% vs. 18,8% RR 0,86 p = 0,04	Revaskularisation: 1,1% vs. 1,8% HR 0,63 (0,30-1,35) p = 0,166 Aufnahme wg. Herz: 0,5% vs. 0,5% HR 1,01 (0,29-3,50) p = 0,988 Nierenfunktion: 0,1% vs. 0,3% HR 0,55 (0,16-1,89) p = 0,241
weitere sekundäre Endpunkte	??? MCE any CE any CVE CerVE Hospit. wg. HI pAVK	MCVE = MCE + Insult any CHD-Event = MCE + koronare Revasc. + Hospitalisation wg. instabiler Angina any CV-Event = any CHD-Event + Hospitalisation wg. Herzinsuffizienz oder pAVK	MVE im 1. Jahr und Folgejahren MCE CHD-Tod	Herzinsuffizienz koronare Revaskularisation	koronarer Tod o. Infarkt o. koronare Revaskularisation Tod o. Infarkt o. dringl. Revaskularisation Tod o. Infarkt koronarer Tod o. Infarkt in anderen Publikationen: Vorhofflimmern Folgeereignisse Nierenfunktion	nein
Subgruppenanalyse LDL-Ausgangswert	Keine SG-Analysen zu LDL baseline LDL: 97±18 vs. 98±18 mean LDL: 77 vs. 101 end LDL: 79 vs. 101		Baseline LDL 2,50 mmol/l Δ: 1a -0,45; 3a -0,43; 6a -0,35 low, middle, and high thirds of baseline LDL cholesterol: no significant difference MVE	Baseline-LDL: 112 mg/dl nach 2a: 66 vs. 81 mg/dl Subgruppen zu Baseline-LDL-C (mg/dl): < 100: 14,9 vs. 17,9% 100-130: 13,9 vs. 16,0% > 130: 15,1% vs. 15,8%	ja LDL-C > 125 mg/dl vs. < 125 mg/dl: RR 0,66 vs. 0,93 Interaktionstest p=0,02	LDL ≥ 70 mg/dL: 2,7% vs. 4,2% HR 0,64 (0,31-1,30) p = 0,215 LDL < 70 mg/dl 2,5% vs. 4,4% HR 0,55 (0,29–1,03) p = 0,060

	LaRosa 2005 (TNT) [56]	Pedersen 2005 (IDEAL) [55]	SEARCH Collaborative Group 2010 (SEARCH) [58]	de Lemos 2004 (A to Z) [57]	Cannon 2004 (PROVE-IT) [59]	Im 2018 [60]
Subgruppenanalyse Plaques ohne symptomatische Erkrankung	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Weitere Subgruppenanalysen (klinisch relevant und statistisch signifikant z.B. Region, Alter)	Keine SG-Analysen im Original. >20 potentiell relevante Sekundärpublikationen mit Subgruppenanalysen - dort sind einige zu finden	Keine SG-Analysen im Original. Mehrere Sekundär-Publikationen mit einigen Subgruppenanalysen	10 an der Zahl, alle nicht auffällig (Interaktion negativ): andere Gefäßleiden, Geschlecht, Alter, Baseline-Chol, -LDL, -HDL, -TG, Hypertonus, RauchenGFR	10 Subgruppenanalysen in der Hauptpublikation (u.a. Diabetes, Alter, LDL-C, PCI, AKS-Typ), alle ohne Effektmodifikation	zahlreiche Subgruppenanalysen, die separat publiziert wurden: Diabetes LDL-Baseline Frauen frühe vs. späte Effekte mit PCI mit CABG nach TG-Baseline nach CRP	Alter, Geschlecht, LVEF ≤ 35%, Diabetes, Stent-Typ und -Länge >>> alle unauffällig
Kommentare				Post-hoc: In den ersten 4 Mo kein Effekt auf PEP: HR 1,01 (0,83-1,25). Ab Mo 4 PEP signifikant: HR 0,75 (0,60-0,5)	Dosiserhöhung auf Pravastatin 80 mg bei 8 % der Patienten	alle Studienzentren in Korea
Schwere unerwünschte Ereignisse % (Intervention vs. Kontrolle) RR, 95% KI, p-Wert	k.A.	46,5% vs. 47,4% p = 0,42	k.A.		k.A.	k.A.
Myopathie	k.A.	(Investigator) 0,14% vs. 0,25% p = 0,33	1,4% vs. 0,2% RR 6,9 (3,8-12,6) p < 0,001 bestätigt: 0,9% vs. 0,0% RR 26,6 (6,5-109,3) p < 0,001	Defi: CK > 10 x ULN plus Symptome: 9 Fälle vs. 1 Fall p = 0,02	k.A.	k.A.
Rhabdomyolyse	2 Fälle vs. 3 Fälle	(Investigator) 0,05% vs. 0,07% p > 0,99	7 vs. 0 Fälle	Defi: CK > 10.000 U/l: 3 Fälle vs. 0 Fälle	keine	k.A.
hämorrhagischer Schlaganfall	16 Fälle vs. 17 Fälle	6 Fälle vs. 6 Fälle	24 [0,4%] vs. 25 [0,4%]	k.A.	k.A.	k.A.
Neudiagnose Diabetes mellitus Typ 2	k.A.	k.A.	10,5% vs. 9,8% RR 1,07 (0,96-1,20)	k.A.	k.A.	k.A.
Kommentare						UE werden nicht ausreichend thematisiert.

	LaRosa 2005 (TNT) [56]	Pedersen 2005 (IDEAL) [55]	SEARCH Collaborative Group 2010 (SEARCH) [58]	de Lemos 2004 (A to Z) [57]	Cannon 2004 (PROVE-IT) [59]	Im 2018 [60]
UE mit Bezug zur TherapieUE mit Bezug zur Therapie	8,1% vs. 5,8% p < 0,001 8,1% vs. 5,8% p < 0,001	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE	7,2% vs. 5,3%, p < 0,0017,2% vs. 5,3%, p < 0,001	9,6% vs. 4,2% p < 0,001 wg. Myalgie 2,2% vs. 1,1% Diarrhoe 0,9% vs. 0,2% Bauchschmerz 0,8% vs. 0,2%, jeweils p < 0,001	27,4% vs. 34,1%	Abbruch wg. Muskel-UE 1,8% vs. 1,5% p = 0,49Abbruch wg. Muskel-UE	Abbruch insgesamt, u.a. wegen UE: 1 a: 22,8% vs. 21,4%, p = 0,30 2 a: 30,4% vs. 33,0%, p = 0,11 Abbruch wegen Myalgie o. CK-Erhöhung 3,3% vs. 2,7%, p = 0,23	k.A.
andere spezifische UEandere spezifische UE	Transaminasen 3 x ULN 1,2% vs. 0,2%, p < 0,001	ALT 3 x ULN 0,97% vs. 0,11% p < 0,001	ALT 2-4 x ULN 3,3% vs. 2,0% ALT >4 x ULN 0,8% vs. 0,7%	ALT oder AST 3 x ULN 0,9% vs. 0,4% p = 0,05 CK 10 x ULN 0,4% vs-0,04%	ALT 3 x ULN 3,3% vs. 1,1% p < 0,001	Transaminasen: Mittelwerte ohne Unterschied (p = 0,451 und 0,621); sonst k.A. CK-Änderung vs. Baseline: 9,2 U/l (-19,7-38,1) p = 0,531 hs-CRP-Änderung vs. Baseline (mg/l): -0,9 (-1,7 bis -0,1) p = 0,017

PICO Frage 5/(6) der AkdÄ (Statin zielwertgesteuert vs. Statin in fester Dosis), Dez 2021

(Sekundärprävention[3] bis Dezember 2021, SR, RCT)

Eingeschlossen wurden zwei Studien (Tabelle 15), welche das Erreichen unterschiedlicher Zielwerte, ggf. auch im Rahmen einer Kombinationstherapie, verglichen [6]. Der Bericht gibt an, dass keine RCT zur Sekundärprävention identifiziert werden konnte, welche eine zielwertgesteuerte Statintherapie mit Statinen in fester Dosis verglichen hat [6].

Tabelle 15: Statine zielwertgesteuert vs. Statine in fester Dosis (RCT bis 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention)

	Studie Amarenco 2020 (TST) [61]	**Studie Hagiwara 2017 (HIJ-PROPER)** [62,63]
Studientyp	RCT, offen, PROBE, n = 2 860 Betroffene, Beobachtungsdauer 3,6 Jahre (5,3 Jahre in Frankreich, 2,0 Jahre in Korea)	RCT, offen, PROBE, n = 1 734 Betroffene, Beobachtungsdauer 3,9 Jahre

[3] RCT Sekundärprävention bis Dezember 2021 (AkdÄ):

- Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R et al.: Rationale, design features, and baseline characteristics: The Heart Institute of Japan-PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome (HIJ-PROPER). J Cardiol 2017; 69: 536-541.
- 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.
- 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.

	Studie **Amarenco 2020 (TST)** [61]	**Studie** **Hagiwara 2017 (HIJ-PROPER)** [62,63]
Intervention	Ziel-LDL < 70 mg/dl alle Statine und Statindosen erlaubt; ggfs. plus andere Lipidsenker wie Ezetimib (66% nur Statin, 34% + Ezetimib)	LDL < 70 mg/dl 2 mg/d Pitavastatin + 10 mg/d Ezetimib Pitavastatin-Dosis 1-4 mg/d möglich, je nach LDL. Auch andere Lipidsenker
Komparator	Ziel-LDL 90-110 mg/dl alle Statine und Statindosen erlaubt; ggfs. plus andere Lipidsenker wie Ezetimib (94% nur Statin, 6% + Ezetimib)	LDL 90-100 mg/dl 2 mg/d Pitavastatin Pitavastatin-Dosis 1-4 mg/d möglich, je nach LDL. Auch andere Lipdsenker
Zielwert-gesteuert	ja	ja
Indikation	Sekundärprävention	Sekundärprävention
Indikation Hauptpopulation	Ischämischer Insult in 3 Monaten zuvor oder TIA in 15 Tagen zuvor	Akutes Koronarsyndrom und Dyslipidämie
Einschlusskriterien	Erwachsene > 18 Jahre (> 20 Jahre in Korea) u. ischämischer Insult in 3 Monaten zuvor mit Rankin Scale 0-3 oder TIA in 15 Tagen zuvor mit Defizit > 10 min u. Atherosklerose Carotiden oder Plaques Ao-Bogen oder KHK u. Indikation für Statine nach lokalen Leitlinien u. LDL ≥ 70 mg/dl unter Statin oder ≥ 100 mg/dl ohne Statin	Alter > 20 Jahre u. stationäre Aufnahme wegen Akutem Koronarsyndrom innerhalb vorangegangener 72h u. LDL ≥ 100 mg/dl u. TG ≥ 400 mg/dl nüchtern
Primärer Endpunkt Definition	kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Infarkt, Aufnahme wg. instabiler Angina mit koronarer Revask., nicht-fataler ischämischer oder Insult unklarer Genese	Tod, nicht-fataler Infarkt, nicht-fataler Insult, instabile Angina, koronare Revask. (PCI oder CABG) wg. Ischämie.
Primärer Endpunkt Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	8,5% vs. 10,9% HR 0,78 (0,61–0,98) p = 0,04	32,8% vs. 36,9% HR 0,89 (0,76–1,04) p = 0,152
Gesamtmortalität Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	6,2% vs. 6,5% HR 0,97 (0,73–1,30) p: k.A.	4,9% vs. 7,0% HR 0,70 (0,47–1,04) p = 0,075
kardiovaskuläre Mortalität Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Ergebnis als SEP: 1,5% vs. 2,2% HR 0,69 (0,40–1,18) p: k.A. Ergebnis als Komponente PEP: 1.2% vs. 1.7%* * nach hierarchischem Testplan keine weiteren Signifikanztests	

	Studie Amarenco 2020 (TST) [61]	**Studie Hagiwara 2017 (HIJ-PROPER)** [62,63]
nicht-tödliche Herzinfarkte Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Keine Ergebnisse für nicht-fatale Infarkte als SEP. Ergebnis für "Nonfatal acute coronary syndrome" als PEP-Komponente: 1,0% vs. 1,6%* * nach hierarchischem Testplan keine weiteren Signifikanztests	1,3% vs. 1,2% HR 1,10 (0,47–2,58) p = 0,834
nicht-tödliche Schlaganfälle Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Ergebnis für ischämischer Insult + TIA als SEP: 8.4% vs. 9.7% HR 0,87 (0,68–1,11) k.A. Ergebnis für ischämischer Insult oder Insult unklarer Genese als PEP-Komponente: 5,7% vs. 7,0%* * nach hierarchischem Testplan keine weiteren Signifikanztests	2,0% vs. 2,1% HR 0,94 (0,49–1,83) p = 0,866
weitere Komponenten PEP Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Keine Daten zu: - Aufnahme wg. instabiler Angina mit koronarer Revask. Ergebnis für "Urgent coronary revascularization " als Komponente des PEP: 0,3% vs. 0,4%* * nach hierarchischem Testplan keine weiteren Signifikanztests	koronare Revask. wg. Ischämie: 26,0% vs. 30,0% HR 0,87 (0,72–1,04) p = 0,115 instabile Angina: 4,3% vs. 3,9% HR 1,13 (0,70–1,80) p = 0,623
weitere sekundäre Endpunkte	Infarkt oder dringliche koronare Revask. als SEP: 1,4% vs. 2,2% HR 0,64 (0,37–1,13) p = 0,12 andere EP: - cerebraler Infarkt oder dringliche Revask. Carotis oder cerebrale Arterie nach TIA - cerebraler Infarkt oder TIA - jede Revask. - cerebraler Infarkt / Blutung - ICH und neuer Diabetes >>> alle ohne signifikante Unterschiede	Aufnahme wg. Herzinsuffizienz: 2,2% vs. 4,7% HR 0,47 (0,27–0,81) p = 0,006
Kommentare	LDL (Baseline, 3,5a): 135 mg/dl → 65 mg/dl vs. 136 mg/dl → 96 mg/dl	LDL (Baseline, 3a): 135 mg/dl → 65 mg/dl = 52% vs. 136 mg/dl → 85 mg/dl = 38% Δ 19,5 mg/dl
Unerwünschte Ereignisse % (Intervention vs. Kontrolle) RR, 95% KI, p-Wert	SUE k. A. weitere s. u.	SUE k. A. weitere s. u.
Myopathie	k.A.	Myopathie: 0,93% vs. 0,93% p = 0,99 CK-Erhöhung > 5x ULN: 4,7% vs. 2,3% p = 0,41

	Studie Amarenco 2020 (TST) [61]	Studie Hagiwara 2017 (HIJ-PROPER) [62,63]
Rhabdomyolyse	k.A.	0,23 vs. 0,12% p = 0,57
hämorrhagischer Schlaganfall	ICH: 1,3% vs. 0,9% HR 1,38 (0,68–2,82)	3,2% vs. 1,8% p = 0,05
Neudiagnose Diabetes mellitus Typ 2	7,2% vs. 5,7% HR 1,27 (0,95–1,70) -	k.A.
Kommentare	UE schlecht erfasst	UE nur lückenhaft erfasst
UE mit Bezug zur Therapie	k.A.	k.A.
Abbruch wegen UE	Abbruch nach im Median 2,7a (Zusammenhang mit UE unklar): 30,3% vs. 28,5%	Abbruch wegen UE: 6,4% vs. 8,5% -
andere spezifische UE	k.A.	Krea-Verdopplung: 3,5% vs. 2,3% p = 0,65

PICO Frage 25 der AkdÄ (Bempedoinsäure), bis Dez 2021

In den Bericht eingeschlossen wurden fünf Studien (Tabelle 16) zur Therapie mit Bempedoinsäure in Kombination mit Statinen und oder Ezetimib bzw. mit der Angabe eines Placebos ohne lipidenkende Begleittherapie gegenüber der (Therapie)-strategie ohne Bempedoinsäure [6]. Eine neue Version des Leitfadens (Juli 2023) enthält die Ergebnisse einer weiteren Studie, welche eine Patientengruppe, die als „statinintolerant" klassifiziert wurde, untersuchte und ergänzt zudem klinische Überlegungen zur Statinintoleranz in der Primärprävention [7].

Tabelle 16: Bempedoinsäure bei max. verträglicher Statintherapie (RCT bis 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention)

Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Goldberg 2019 [31] (CLEAR Wisdom)	Ray 2019 [32] (CLEAR Harmony)	Ballantyne 2018 [33] (CLEAR Tranquility)	Laufs 2019 [34] (CLEAR Serenity)	Ballantyne 2020 [35]
Studientyp	RCT db 2:1	RCT db 2:1	RCT db 2:1	RCT, db, 2:1 rand.	RCT db 2:2:2:1
Patientenzahl	779	2.230	269	345	301
Laufzeit	52 Wochen	52 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Intervention	Bempedoinsäure 180 mg 1x täglich plus maximal verträgliche Statintherapie (moderat 32 %, hoch 53 %)	Bempedoinsäure 180 mg 1x täglich plus maximal verträgliche Statintherapie (moderat 44 %, hoch 50 %)	Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg	Bempedoinsäure 180 mg 1x täglich plus very-low-dose Statin (8 %), Non-Statin (überwiegend Ezetimib und Fischöl: 36 %) oder ohne lipidsenkende Begleittherapie (57 %)	Bempedoinsäure 180 mg plus Ezetimib 10 mg/ Bempedoinsäure 180 mg / Ezetimib 10mg 1x täglich, jeweils plus maximal verträgliche Statintherapie (etwa ein Drittel ohne Statin)
Komparator	Placebo plus maximal verträgliche Statintherapie	Placebo plus maximal verträgliche Statintherapie	Placebo + Ezetimib 10mg	Placebo plus very-low-dose Statin (10 %),	Placebo plus maximal verträgliche Statintherapie (etwa ein Drittel ohne Statin)

Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Goldberg 2019 [31] (CLEAR Wisdom)	Ray 2019 [32] (CLEAR Harmony)	Ballantyne 2018 [33] (CLEAR Tranquility)	Laufs 2019 [34] (CLEAR Serenity)	Ballantyne 2020 [35]
	(moderat 32%, hoch 53 %)	(moderat 44 %, hoch 50 %)		Non-Statin (überwiegend Ezetimib und Fischöl: 30 %) oder ohne lipidsenkende Begleittherapie (60 %)	
Zielwert-gesteuert	Anpassung der lipidsenkenden Begleittherapie möglich wenn LDL > 170 mg/dl UND ≥ 25 % als Baseline in Woche 24	Anpassung der lipidsenkenden Begleittherapie möglich wenn LDL > 170 mg/dl UND ≥ 25 % als Baseline in Woche 25	nein	nein	nein
Indikation Primär-/ Sekundärprävention	Sekundärprävention	Sekundärprävention (98 %)	Primär- (75 %)/ Sekundärprävention (25 %)	Primär (61%)- und Sekundärprävention (39%)	Primär- und Sekundärprävention (Anteil unklar)
Indikation Hauptpopulation	Patienten mit CVD und maximal verträglicher Statintherapie	Patienten mit CVD und maximal verträglicher Statintherapie	Statinintoleranz (bzw. nur low-dose Statin)	Statinintoleranz (bzw. nur very low-dose Statin)	CVD, HeFH, CV-Risiko; jeweils mit maximal verträglicher Statintherapie
Einschlusskriterien	LDL ≥ 70 mg/dl trotz maximal tolerierter Statintherapie CHD (Anamnese für MI, instabile Angina, PCI, CABG, klin. sign. CHD) oder CHD-Äquivalent (pAVK, Schlaganfall atherothrombotischer Genese, Carotis-Eingriffe oder -Stenose > 70 %) oder HeFH. DM2 erlaubt, galt aber NICHT als CHD-Äquivalent	LDL ≥70 mg/dl trotz maximal tolerierter Statintherapie CHD (Anamnese für MI, instabile Angina, PCI, CABG, klin. sign. CHD) oder CHD-Äquivalent (pAVK, Schlaganfall atherothrombotischer Genese). DM2 erlaubt, galt aber NICHT als CHD-Äquivalent	Intoleranz gegenüber Statinen in mindestens moderater Dosis LDL ≥100 mg/dL	Intoleranz gegenüber mindestens zwei Statinen und mindestens 1 Statin in niedriger Dosis LDL ≥130 mg/dL (Primärprävention) bzw. ≥100 mg/dL (HeFH/ Sekundärprävention) Empfehlung einer Statin-Therapie entsprechend lokalen Leitlinien	CVD, HeFH, CV-Risiko d.h. Diabetes plus 1 weiteren Risikofaktor oder 3 Risikofaktoren: Alter (Männer ≥ 45, Frauen ≥ 55); positive FA; Rauchen; Bluthochdruck; niedriges HDL; koronarer Kalziumwert über der 95. Perzentile) LDL ≥ 100 mg/dl (CVD/ HeFH) bzw. ≥ 130 mg/dl (CV-Risiko) trotz maximal tolerierter Statintherapie Triglyceride < 5,6 mmol/l kein CV-Ereignis in den letzten 3 Monaten
Primärer Endpunkt Definition				MVE = koronarer Tod o. nicht-fataler Infarkt o. Insult o. jede arterielle Revasc.	

Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) **HR o. RR, 95% CI, p-Wert**	**Goldberg 2019 [31] (CLEAR Wisdom)**	**Ray 2019 [32] (CLEAR Harmony)**	**Ballantyne 2018 [33] (CLEAR Tranquility)**	**Laufs 2019 [34] (CLEAR Serenity)**	**Ballantyne 2020 [35]**
Primärer Endpunkt Definition	LDL-C Senkung nach 12 Wochen	Sicherheit (Inzidenz und Schwere von AE und Sicherheitslabor gemäß MedDRa). MACE wurde von verblindetem Expertenkommittee zentral adjudiziert.	LDL-C Senkung nach 12 Wochen	LDL-C Senkung nach 12 Wochen	LDL-C Senkung nach 12 Wochen
Primärer Endpunkt	–15.1% vs 2.4%	Alle UE 1167 (78.5%) vs. 584 (78.7%) p = 0.91 SUE 216 (14.5%) vs. 104 (14.0%) p = 0.80 MACE 68 (4.6%) vs. 42 (5.7%) p = 0.30	-23,5 % vs. + 5 %	-23,6% vs. -1,3%	Bempedoinsäure 180 mg plus Ezetimib 10 mg/ Bempedoinsäure 180 mg / Ezetimib 10mg/ Placebo: -36,2 %/ -17,2 %/ -23,2 %/ +1,8 %
Gesamtmortalität	6 vs. 0	13 (0.9%) vs. 2 (0.3%) 0.17	k.A.	0 vs. 0	n.a.
kardiovaskuläre Mortalität	4 vs. 0	6 (0.4) vs. 1 (0.1) 0.44	k.A.	0 vs. 0	n.a.
nicht-tödliche Herzinfarkte	n.a.	19 (1.3) vs. 13 (1.8) 0.45	k.A.	1 (0,4%) vs. 0	Bempedoinsäure vs. Placebo: 2 vs. 0 Patienten
nicht-tödliche Schlaganfälle	n.a.	5 (0.3) vs. 2 (0.3) 1.00	k.A.	2 (0,9%) vs. 0	n.a.
weitere sekundäre Endpunkte	n.a.	LDL Senkung in Woche 12		Alle MACE 9 (3,8%) vs. 0	weitere Laborparameter
Unerwünschte Ereignisse **SUE in % (Intervention vs. Kontrolle)** **HR o. RR, 95% CI, p-Wert**	20,3 % vs. 18,7 %	216 (14.5%) vs. 104 (14.0%) p = 0.80	2,8 % vs. 3,4 %	6.0% vs. 3.4%, keine Signifikanzangaben	Bempedoinsäure vs. Placebo: 8,0 % vs. 2,4 %
Myopathie	Myalgie: 2,9 % vs. 3,1 %	muscular disorder: 195 (13.1%) vs. 75 (10.1%) p = 0.05 CK-Anstieg > 5xULN: 0,5 % vs. 0,1 %	Myalgie: 1,7 % vs. 2,3 %	12,8% vs. 16,2% (alle Muskel-bezogenen UE)	Bempedoinsäure vs. Placebo (Myalgie): 5,7 % vs. 2,4 %
UE mit Bezug zur Therapie	17,4 % vs. 12,5 %		21,5 % vs. 9,2 %	21,8% vs. 18,0%, keine Signifikanzangaben	Bempedoinsäure vs. Placebo: 13,6 % vs. 9,8 %

Ereignisse in % (Intervention vs. Kontrolle) HR o. RR, 95% CI, p-Wert	Goldberg 2019 [31] (CLEAR Wisdom)	Ray 2019 [32] (CLEAR Harmony)	Ballantyne 2018 [33] (CLEAR Tranquility)	Laufs 2019 [34] (CLEAR Serenity)	Ballantyne 2020 [35]
Abbruch wegen UE	10.9% vs. 8.6%	162 (10.9%) vs. 53 (7.1%) p = 0.005	6,1 % vs. 5,7 %	18.4 vs. 11,7%, keine Signifikanzangaben	Bempedoinsäure vs. Placebo: 10,2 % vs. 4,9 %
andere spezifische UE	Gicht: 2,1 % vs. 0,8 % Abnahme GFR: 0,8 % vs. 0,4 %	Neuer o. verschlechterter DMT2 49 (3.3%) vs. 40 (5.4%) p = 0.02; signifikanter Krea-Anstieg; numerisch höhere Zahl von eGFR-Abfall auf unter 30 ml/min (n = 14 vs. n = 3); Gicht: 1,2 % vs. 0,3 %, p = 0,03	Anstieg Harnsäure: 7,7 % vs. 2,3 %; Abfall GFR: 2,2 % vs. 0 %		Kreatinin-Anstieg , Harnsäure-Anstieg (Table 3)
Kommentar		Myopathien, DMT2-Entstehung, Nierenfunktionseinschränkung und Gicht müssen beobachtet werden		UAW Profil muss beobachtet werden; Trotz fehlender Signifikanz bei kleinen Patientenzahlen doch Hinweise auf mehr SUE unter BA, inkl. Der wenigen kardialen Ereignisse in der BA Gruppe	

Literaturübersicht

Tabelle 17: Evidenzübersicht Lipidsenker

Thema	Evidenz	Kommentar
Epidemiologie	Qualitätsbericht 2021 zu den Disease-Management-Programmen Nordrhein (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR) Autor*innen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi): Dr. Sabine Groos, MPH; Dipl. Psych. Jens Kretschmann, MPH; Arne Weber, MPH; Dr. Bernd Hagen (www.zi-dmp.de)	wichtige Inhalte sind u. a., die erreichten auswertbaren Qualitätsziele mit quantitativen Vorgaben (z. B. Betablocker-Verordnungen bei Betroffenen mit neu aufgetretenem Herzinfarkt; die aktuell verordnete niedrige, mittlere oder hohe Statindosis; die leitliniengerechte Statin-Verordnung) zudem wichtig, die Abhängigkeit der Verordnungsquoten von relevanten Faktoren wie Geschlecht und Alter sowie von Begleiterkrankungen zusätzlich zu einer KHK, die häufig sind bei Patient*innen mit KHK (z. B. eine arterielle Hypertonie oder eine Fettstoffwechselstörung)
Kapitel 7.2 Lipidsenker	Evidenzgrundlage der NVL Chronische KHK Version 5.0 (zu 7-13 und 7-14 - Expertenkonsens ohne strukturierte oder systematische Recherche, zu 7-15 n = 1 IQWiG-Bericht vom 18.07.2011, der auf Grund seines Publikationsdatums nicht herangezogen wurde sowie systematische Recherchen, 23.05.2017 aus denen	priorisierte Empfehlungen: (s. u.)

Thema	Evidenz	Kommentar
	zu 7-15 n = 6 SR sowie n = 3 RCT eingeschlossen wurden, wobei die Metaanalysen deutlich von IMPROVE-IT dominiert wurden sowie systematische Recherchen, 24.03.2017 aus denen zu 7-16 n = 2 SR sowie n = 6 RCT eingeschlossen wurden; zudem berücksichtigt: zwei selektiv recherchierte RCT: ein RCT zu Patienten mit Lipidapherese und eine Substudie zu Fourier, die erst nach Abschluss der systematischen Recherche publiziert wurde sowie eine Ergänzung nach der Konsultationsphase (Schwartz et al), die den Effekt von Alirocumab auf klinische Endpunkte untersuchte) Evidenzaktualisierung von 2017/18 bis Mai 2023 bzw. des Leitfadens Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse der Bundesärztekammer / Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/cholesterinsenkung [6,7]	
	Recherchefrage 5+6 AkdÄ (Quellen: Medline, Cochrane (strukturierte Suche), Design: RCT-SR und RCT, Mindestgröße 1000 Teilnehmende, Mindestdauer 1 Jahr) Literatur Version 1 (Extraktion vorhanden) SR (Primärprävention) ▪ Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. Version von 08/2022 vorhanden ▪ 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. RCT (Primärprävention) ▪ 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. RCT (Sekundärprävention) ▪ Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R et al.: Rationale, design features, and baseline characteristics: The Heart Institute of Japan-PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome (HIJ-PROPER). J Cardiol 2017; 69: 536-541. ▪ 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. ▪ 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. ergänzend erwartet, nicht eingeschlossen: ▪ Hong et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial JAMA. 2023 Apr 4;329(13):1078-1087. doi:	▪ 7-13 bzw. 7-14 Zielwertstrategie vs. fester Dosis ▪ Der Leitfaden der AkdÄ gibt an, dass keine Daten aus randomisierten Studien vorliegen, die den Nutzen einer intensivierten Statintherapie in der Primärprävention belegen; es werden Studien berichtet, die RCT nachträglich auswerteten, um Assoziationen zu untersuchen (u. a. LDL-Senkung und kardiovaskuläre Risikoreduktion), wobei unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der Recherche der AkdÄ (5+6) durchgeführt In der Zusammenfassung in diesem Dokument sind n = 2 RCT dargestellt, welche durch die AkdÄ für die Sekundärprävention aufbereitet wurden (Tabelle 15). Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche (s. dort).

Thema	Evidenz	Kommentar
	10.1001/jama.2023.2487. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36877807/ (LODESTAR) die strukturierte Recherche zur NVL Chronische KHK lieferte eine Arbeit als Zusatzinformation: ▪ AHRQ. Final Evidence Review. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Preventive Medication. August 23, 2022. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/final-evidence-review/statin-use-in-adults-preventive-medication	
	Recherchefrage 3+4 AkdÄ (Quellen: Medline, Cochrane (strukturierte Suche), Design: RCT-SR und RCT, Mindestgröße 1000 Teilnehmende, Mindestdauer 1 Jahr)) Literatur Version 1: (Extraktion vorhanden) SR: (Primär-/ Sekundärprävention) ▪ Ludt S, Angelow A: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg.): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024 (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19, 2017. ▪ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: https://www.leitlinien.de/themen/khk (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Version 6.0, AWMF-Register-Nr.: nvl-004, ÄZQ 2022. ▪ Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Baigent C, Keech A 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: 1267-1278. ▪ Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285-e350. ▪ Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al.: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140: e596-e646. ▪ 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. ▪ Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016. ▪ National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the	▪ 7-13 mittlere Dosis- vs. Hochdosis-Statin-Therapie ▪ Der Leitfaden der AkdÄ gibt an, dass ausreichende Studiendaten vorliegen, um Nutzen und Risiken einer Hochdosis-Statintherapie bei Patient*innen mit manifester KHK zu beurteilen; jedoch liegen keine Daten zu Patient*innen mit andere kardiovaskulären Erkrankungen (wie pAVK oder ischämischem Schlaganfall) vor (vgl. S. 21 ff) **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der Recherche der AkdÄ (3+4) durchgeführt In der Zusammenfassung in diesem Dokument sind n = 6 RCT dargestellt, welche durch die AkdÄ für die Sekundärprävention aufbereitet wurden (Tabelle 14). Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche (s. dort).

Thema	Evidenz	Kommentar
	modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181 (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Clinical guideline CG181; NICE 2014. ▪ Byrne P, Demasi M, Jones M et al.: Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2022; 182: 474-481. ▪ Wang S, Xiu J, Liao W et al.: Relative effect of current intensive lipid-lowering drugs on cardiovascular outcomes in secondary prevention – a meta-analysis of 12 randomized trials. Circ J 2019; 83: 1356-1367. ▪ Toyota T, Morimoto T, Yamashita Y et al.: More- versus less-intensive lipid-lowering therapy. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019; 12: e005460. ▪ Xie C, Zhu M, Hu Y, Wang K: Effect of intensive and standard lipid-lowering therapy on the progression of stroke in patients with coronary artery syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Pharmacol 2020; 75: 222-228. ▪ Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172-1180. ▪ Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V et al.: Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2019; 8: e011581. RCT: ▪ Im E, Cho YH, Suh Y et al.: High-intensity statin treatments in clinically stable patients on aspirin monotherapy 12 months after drug-eluting stent implantation: a randomized study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2018; 71: 423-431. (Atorvastatin vs. Pravastatin) ▪ ▪ Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS et al.: Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4671-4677. (Atorvastatin vs. Placebo oder Atorvastatin) ▪ Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM et al.: Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med 2004; 117: 823-829. (Simvastatin vs. Simvastatin) ▪ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437-2445. (Atorvastatin vs. Simvastatin) (IDEAL)	

Thema	Evidenz	Kommentar
	▪ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504. (Atorvastatin vs. Pravastatin) (PROVE-IT) ▪ Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L et al.: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376: 1658-1669. (Simvastatin vs. Simvastatin) (SEARCH) ▪ de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307-1316. (Simvastatin vs. Simvastatin) (Z of A to Z trial) ▪ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-1435. (Atorvastatin vs. Atorvastatin) (TNT) *Hinweis*: es werden keine neueren Studien zum Themenkomplex erwartet (eingeschlossene Primärstudien wurden zwischen 2004 und 2010 publiziert), eine Studie stammte aus 2018 aus der **strukturierten Recherche zur NVL** stammt ein Evidenzbericht des NICE: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [C] Evidence review for statins: efficacy and adverse effects NICE guideline CG181. Evidence review underpinning recommendations 1.4.11 to 1.4.43 and research recommendations in the NICE guideline May 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/c-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-13065827440	
	NVL Chronische KHK Version 5.0 enthielt systematische Recherchen: zu 7-15 bis 23.05.2023 n = 6 SR sowie n = 3 RCT, wobei die Metaanalysen deutlich von IMPROVE-IT dominiert wurden sowie zu 7-16 bis 24.03.2017 n = 2 SR sowie n = 6 RCT; zudem berücksichtigt: n = 2 selektiv recherchierte RCT: ein RCT zu Patient*innen mit Lipidapherese und eine Substudie zu Fourier, die erst nach Abschluss der systematischen Recherche publiziert wurde sowie eine Ergänzung nach der Konsultationsphase, die den Effekt von Alirocumab auf klinische Endpunkte untersuchte; s. dort Die Wirkstoffe wurden im Leitfaden der AkdÄ in Kombination mit einer Statintherapie untersucht (s. dort). Weitere Fragen der Mono- oder Kombinationstherapie, die nicht systematisch gesucht wurden, finden sich im Anhang A des Leitfadens. strukturiert ermittelt: - A18-83 Rapid Report des IQWIG. 05.09.2019. Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. https://www.iqwig.de/download/a18-83_ezetimib-zur-praevention-kardiovaskulaerer-ereignisse_rapid-report_v2-0.pdf - A10-02 Abschlussbericht des IQWIG. 12.09.2011. Ezetimib bei Hypercholesterinämie. https://www.iqwig.de/download/a10-02_abschlussbericht_ezetimib_bei_hypercholesterinaemie.pdf	▪ 7-15, Ezetimib in der Monotherapie (Statinunverträglichkeit bzw. Kontraindikation; Einfluss von Komorbidität und Alter) ▪ 7-16, PCSK9-Inhibitoren in der Monotherapie (Statinunverträglichkeit bzw. Kontraindikation; Einfluss von Komorbidität und Alter) ▪ der Leitfaden der AkdÄ berichtet über die Studie IMPROVE-IT (Cannon et al. N Engl J Med 2015), in der kardiovaskuläreEreignisse als Outcome betrachtet wurden (Ezetimib + Simvastatin 40 mg) bei Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS), keine Daten zur maximal verträglichen Statintherapie ▪ der Leitfaden der AkdÄ berichtet zudem über zwei Studien zu Alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES,

Thema	Evidenz	Kommentar
	- Zahn et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD012502. DOI: 10.1002/14651858.CD012502.pub2. www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012502.pub2/full; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480766/ o n = 26 Studien eingeschlossen: n = 0 Studien zu Ezetimib vs. Placebo; n = 26 zur Kombinationstherapie vs. den Komperator allein bzw. Komperator + Placebo: n = 1 Ezetimib + Fenofibrat vs. Fenofibrat allein, n = 25 Ezetimib + Statin vs. Statin allein oder Statin + Placebo, feste Dosis Ezetimib (10 mg/Tag) - A18-19 IQWIG. 15.06.2018. Evolocumab (primäre Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). https://www.iqwig.de/download/a18-19_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf - A15-38 IQWIG. 15.12.2015. Evolocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/projekte/a15-38.html https://www.iqwig.de/download/a15-38_evolocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf - A18-74 IQWIG. 01.02.2019. Alirocumab (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse) https://www.iqwig.de/download/a18-74_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf - A15-47 IQWIG. 15.02.2016. Alirocumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (+ Addendum). https://www.iqwig.de/projekte/a15-47.html https://www.iqwig.de/download/a15-47_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf https://www.iqwig.de/download/a15-47_alirocumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf - Schmidt et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3.www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011748.pub3/full; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078867/ o Version von 2017 enthalten in der NVL Version 6.0 (n = 7 neue Studien wurden eingeschlossen) o insgesamt n = 34 Publikationen zu n = 24 Studien eingeschlossen (n = 18 zu Alicorumab: n = 12 vs. Placebo bei Statin- oder Evolocumab-Therapie; n = 6 zu Evolocumab + Statin vs. Placebo + Statin)	Schwartz et al. N Engl J Med 2018) sowie Evolocumab (FOURIER, Sabatine et al. N Engl J Med 2017) zusätzlich zu einer moderat oder hoch dosierten Statintherapie bei Patient*innen nach akutem Koronarsyndrom, in denen kardiovaskuläre Ereignisse untersucht wurden; es wird angegeben, dass keine ausreichenden Daten zur Monotherapie mit PCKS9-Hemmern, beispielsweise bei Statinintoleranz, vorliegen; ebenso, dass Unklarheit besteht, ob Patient*innen von PCSK9-Hemmern profitieren, wenn sie bereits eine Kombination aus Statin + Ezetimib erhalten **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird keine Recherche durchgeführt; ggf. kann eine Aktualisierung der Literatur strukturiert erfolgen
	Recherchefrage 25 AkdÄ (Quellen: Medline, Cochrane, ClinicalTrials (strukturierte Suche), Design: RCT-SR und RCT) Literatur Version 1 (Extraktion vorhanden) ▪ Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019; 380: 1022-1032. (CLEAR Harmony) ▪ Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8: e011662. (CLEAR Serenity) ▪ Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al.: Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 1780-1788. (CLEAR Wisdom) ▪ Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol 2020; 27: 593-603.	▪ neu, Bempedoinsäure vs. Statin-Therapie bzw. Kombination (kardiovaskuläre Ereignisse, LDL-Cholesterin-Spiegel, Sicherheit) ▪ Zulassung im Jahr 2020 (LDL-C-Senkung) – laut Fachinformation in fester Dosis ▪ vorliegenden Studien untersuchten als primären Endpunkt LDL-C Senkung, aber keine patientenrelevanten Endpunkte wie Krankheitslast oder Sterblichkeit ▪ meisten Daten liegen für die Gabe von Bempedoinsäure zusätzlich zu

Thema	Evidenz	Kommentar
	▪ Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis 2018; 277: 195-203. (CLEAR Tranqulity) Literatur ergänzend (aktualisiert): ▪ Nissen et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023 Apr 13;388(15):1353-1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. Epub 2023 Mar 4. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36876740/ (CLEAR-Outcomes)	einer moderat- bis hochdosierten Statintherapie vor ▪ bei Redaktionsschluss war die Studie CLEAR Outcomes (aktualisiert Nissen et al. 2023) (n > 14.000) in der klinischen Durchführung abgeschlossen, die Ergebnisse noch nicht veröffentlicht (bei Patienten mit Statinintoleranz; kardiovaskuläre Ereignisse) **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der Recherche der AkdÄ (25) durchgeführt In der Zusammenfassung in diesem Dokument sind n = 5 RCT dargestellt, welche durch die AkdÄ für die Sekundärprävention aufbereitet wurden (Tabelle 16). Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche(s. dort).

1.3 Kapitel medikamentöse Therapie – Zusammenfassung Thrombozytenaggregationshemmer

Inhalt

Überblick

Ergebnisübersicht Kapitel 7.1 Thrombozytenaggregationshemmer (NVL 2023)

i. Allgemeine Hinweise zu den Recherchethemen

ii. Empfehlung 7-3 Clopidogrel vs. ASS (Stellenwert in der Monotherapie)

iii. Empfehlung 7-5 duale Therapie nach invasiven Verfahren (zwei Thrombozytenaggregati-onshemmer; in Bezug auf die Therapiedauer)

iv. Zusatzinformation E 7-5: Überblick zur Wirksamkeit und Sicherheit bis 2023 (allgemein)

v. Empfehlung 7-6 duale Therapie nach invasiven Verfahren (orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregation; in Bezug auf die Therapiedauer)

vi. Zusatzinformation E 7-6: Überblick zur Wirksamkeit und Sicherheit bis 2023 (allgemein)

vii. Empfehlung 7-7 Tripeltherapie (orale Antikoagulation + 2 Thrombozytenaggregationshemmer; in Bezug auf die Dosierung sowie Therapiedauer)

Anhang

Zusammenfassung der Evidenz – Thrombozytenaggregation (S2e-LL DEGAM, 2023)

Kontext zu internationalen Leitlinien

Literaturübersicht

Überblick

- Erste Konferenz der AG am Montag, den 03. April 2023
- Aktualisierungsthemen:
  - Kapitel 7.1 Thrombozytenaggregationshemmer (Empfehlungen 7-1 bis 7-9)

  - Kapitel 7.2 Lipidsenker (Empfehlungen 7-10 bis 7-16)
- Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der NVL Chronische KHK – Version 6.0:
  - www.leitlinien.de/themen/khk/empfehlungsuebersicht/medikamentoese-therapie-2018
  - die Empfehlungen 7-1 bis 7-2, 7-4, 7-8 bis 7-12 sowie 7-17 bis 7-21 werden als weiterhin gültig gesehen
  - die Empfehlung 7 - 20 soll im Wortlaut angepasst werden (Verweis auf die Empfehlungen der Ständige Impfkommission (STIKO))
- Zweite Konferenz der AG am Montag, den 25. September 2023
- *Hinweis*: die Literaturübersicht (Anhang: Tabelle 29) entstammt den benannten Quellen der ersten Konferenz am 03.04.2023; zu Kapitel 7.1 sollen als Grundlage neben der Evidenz der NVL Chronische KHK – Version 6.0 und möglichen Aktualisierungsrecherchen, die Evidenzberichte der S2e-Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis (Gültigkeit Ende 2021 bis zum April 2024 verlängert; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041) dienen
- Die Ergebnisse der Literaturaufbereitung aus den Recherchen der NVL 2023 sind nachfolgend zusammengefasst (vgl. auch Evidenztabellen, ~ 90 Seiten, separates Dokument) (die Recherchen werden ggf. z. B. nach Zeitpunkt der Veröffentlichung eingegrenzt, wenn qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten berichtet werden bzw. nach Qualitätskriterien, wie Protokollpublikation oder Umfang der Recherche (Datenbanken)), Tendenzen sind in der Kommentarspalte ergänzt

Ergebnisübersicht Kapitel 7.1 Thrombozytenaggregationshemmer (NVL 2023)

Allgemeine Hinweise zu den Recherchethemen

Für die NVL Chronische KHK wurden in 2023 drei (Aktualisierungs)recherchen vorgenommen (vgl. auch separate Evidenztabellen). Als Grundlage dienten dabei u. a. die bereits bestehenden Recherchestrategien, ergänzende strukturierte Recherchen sowie systematische Evidenzberichte der S2e Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Registernummer 053-041) [64]. Eine Zusammenfassung der Evidenzberichte findet sich im Anhang, Seite 57 dieses Dokuments. Ergänzend enthält der Anhang eine Literaturübersicht der bereits vorhandenen Evidenz.

Allgemein ist anzumerken, dass die einzelnen Aktualisierungsrecherchen der NVL 2023 bzw. deren Bezug auf die zu diskutierenden Themen der NVL mehr als eine Fragestellung enthielten und die Arbeitsgruppe auf spezifische Unterfragestellungen (wie den Stellenwert einer Monotheraie, die Therapiedauer oder die Dosierung) fokussierte (vgl. Dokumentation).

Nachfolgend aufgeführt sind die zusammengefassten Ergebnisse der drei Akualisierungsrecherchen der NVL 2023 zu den Empfehlungen 7-3, 7-5, 7-6 sowie 7-7 der Version 6.0 (vgl. auch separate Evidenztabellen).

Empfehlung 7-3 Clopidogrel vs. ASS (Stellenwert in der Monotherapie)

Die erste Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ergab sieben Artikel, welche bewertet und extrahiert wurden (vgl. auch separate Evidenztabellen) [65–71] – darunter vier systematische Übersichtsarbeiten (SR) aus 2023 (n = 2), 2020 und 2019 [65–68] sowie drei Publikationen einer verlängerten RCT (HOST-EXAM) aus 2023 (n = 2) und 2021 [69–71].

Die ergänzenden Publikationen der RCT [69–71] sind an dieser Stelle nicht dargestellt, da die primären Ergebnisse der Studien (2021; 2-Jahresdaten) in den eingeschlossenen SR 2023 enthalten sind und die Publikationen aus 2023 ein verlängertes Follow-up (5-Jahresdaten, Per-Protocol-Analyse, welche die primären Ergebnisse stützt) sowie eine Subgruppe (Betroffene mit Diabetes mellitus; Post hoc Analyse zur Hypothesengenerierung) darstellen (vgl. hierzu separate Evidenztabellen). Die Umsetzung der Aktualisierungsrecherche 2023 erfolgte schrittweise, wobei das Screening der RCT auf den Zeitraum ab 2020 beschränkt wurde, da u. a. eine relevante systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 identifiziert wurde. Die Ergebnisse der Recherche sind nachfolgend zusammengefasst (Details vgl. separate Evidenztabellen).

Die SR schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population bzw. die betrachteten Wirkstoffe:

- eine Arbeit (2023, AMSTAR-II low: keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte; Suche eingeschränkt angegeben bis 2020) betrachtete $P2Y_{12}$-Hemmer gesamt, wobei nur Studien zu Clopidogrel oder Ticagrelor in der Monotherapie gegenüber ASS bei bestehender kardiovaskulärer artherosklerotischer Erkrankung 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), moderate Evidenzsicherheit (+++-), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt) [66],
- eine Arbeit (2023, AMSTAR-II moderat; Suche bis Februar 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-elutig stent"; n = 5 Studien (HOST-EXAM 2021 [71] sowie vier Beobachtungsstudien (n = 13 850 Betroffene, mittleres Alter 64,1 Jahre), mittlere Nachbeobachtungszeit 12-36 Monate, sehr geringe Evidenzsicherheit (+---), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Schlaganfall) [65],
- eine Arbeit (2019, AMSTAR-II moderate) 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)) [68] (Ergebnisse nicht statistisch signifikant, Angabe einer nicht ausreichenden Fall- bzw. Teilnehmer*innenzahl sowie fehlender Erhebungen zu bspw. Blutungen; vgl. separate Evidenztabellen),
- eine weitere (2020, AMSTAR-II low: keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte; Suche Dez 2019) betrachtete eine $P2Y_{12}$-Hemmer-Langzeittherapie (gesamt) sowie Patient*innen mit sowohl koronarer als auch zerebrovaskulären 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, moderate Evidenzsicherheit (+++-), Ergebnisse primär geleitet durch den Endpunkt Herzinfarkt (NNT 244), konsistent für alle untersuchten $P2Y_{12}$-Hemmer) [67].

Die Populationen wiesen häufig ACS oder Herzinfarkt oder CCS in der Anamnese auf sowie weitere Komorbidität (z. B. SR 2023 [66]: etwa 60 % ACS, 60 % Bluthochdruck, 60 % Hypercholesterinämie, 56 % mit vorherigem Herzinfarkt, 54 % PCI, 10,6 % CABG oder SR 2020 [67]: zwischen 14 – 100 % mit chronischem Koronarsyndrom, 39 – 90 % Bluthochdruck, 36 – 82 % Dyslipidämie, 4 – 100 % mit vorherigem Herzinfarkt, 4 – 38 % mit PAD).

Qualitätsbewertung

Zwei der sieben Studien einer der aktuellsten SR (2023) wurden mit einem geringen Risk-of-Bias bewertet und fünf mit einigen Bedenken (Risk-of-Bias) [66]. Als Limitationen angegeben wird das offene Design von vier Studien (open-label), dass die Behandlungsdauer zwischen sechs und 36 Monaten variierte (Inkonsistenz) sowie die Ergebnisse nicht auf die Therapie mit Prasugrel übertragbar sind (partielle Indirektheit) [66]. Relevant erscheint zudem der Anteil an eingeschlossenen Teilnehmer*innen mit angegebenem weiblichen Geschlecht (21,7 %) (partielle Indirektheit) [66]. Zudem wird ergänzt, dass nicht für multiples Testen korrigiert wurde [66]. Unter Beachtung der Limitationen (Inkonsistenz und partielle Indirektheit) und Berücksichtigung der großen Studienpopulation kann eine übergeordnete Einstufung als moderate Evidenzsicherheit (+++-) erfolgen (Ergebniszusammenfassung Tabelle 18).

Die Autor*innen einer weiteren SR aus 2023 bewerteten die verlängerte HOST-EXAM Studie mit einem geringen Risk of Bias, mit der Ausnahme des offenen Designs (open-label) sowie drei der Beobachtungsstudien mit einer angemessenen Qualität sowie eine dieser Studien mit geringer Qualität (Risk-of-Bias) [65]. Die varrierende mittlere Nachbeobachtungszeit von 12 bis 36 Monaten wurde als Limitation beschrieben (Nachbeobachtung in n = 2 Studien vom Tag der PCI und in n = 3 Studien vom Tag des Beginns der Monotherapie) (Inkonsistenz) [65]. Sensitivitätsanalysen weisen darauf hin, dass das Ergebnis dadurch allerdings nicht signifikant beeinflusst wurde [65]. Die Autor*innen ergänzen, dass die externe Validität eingeschränkt sein kann, durch die ausschliesslich eingeschlossene ostasiatische Bevölkerung; wobei berichtet wird, dass das klinische Ansprechen auf Clopidogrel als höher bekannt sei und thrombotische Ereignisse weniger häufig auftreten (u. a. CYP2C19 Polymorphismus) im Vergleich zur europäoiden Bevölkerung ("Caucasian") (eingeschränkte Übertragbarkeit, Indirektheit) [65]. Die berichteten Ergebnisse (sehr geringe Evidenzsicherheit, +---) werden primär durch den Endpunkt Schlaganfall beeinflusst (Tabelle 19) [65].

Eine etwas ältere systematische Übersichtsarbeit aus 2020 bewertete drei der neun eingeschlossene Studien mit einem geringen Risk-of-Bias sowie sechs Studien mit einigen Bedenken (Risk-of-Bias) [67]. Studien für Prasugrel

wurden nicht berichtet (partielle Indirektheit). Die Autor*innen ergänzen, dass das Fortschreiten der Krankheit (Progression) sowie nachfolgende klinische Ereignisse die gleichen pathophysiologischen Pfade für die unterschiedlichen Krankheiten aufweisen, ausschließlich verschiedene Bereiche betreffen, weshalb die Studien über die Erkrankungen zusammenfassend betrachtet wurden (Übertragbarkeit) [67]. Als Limitationen angeführt wurde, dass unterschiedliche Definitionen für den Endpunkt Blutungen möglicherweise geringen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten (partielle Inkonsistenz) sowie dass die vordefinierten stratifizierten Analysen möglicherweise nicht ausreichende Fallzahlen für statistisch signifikante Unterschiede aufweisen ("not sufficient powered") [67]. Unter Beachtung der Limitationen (partielle Inkonsistenz und partielle Indirektheit) und Berücksichtigung der großen Studienpopulation kann eine übergeordnete Einstufung als moderate Evidenzsicherheit (+++-) erfolgen (Ergebniszusammenfassung Tabelle 20) [67].

Tabelle 18: Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie ($P2Y_{12}$ vs. ASS) (nach [66])

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse (%) ($P2Y_{12}$-Hemmer vs. ASS)	Effektschätzer ($P2Y_{12}$-Hemmer vs. ASS) Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall (KI))
kombinierter primärer Endpunkt*	n = 675 (3,58 %) vs. n = 765 (4,07 %)	HR 0,88 (0,79; 0,97), p = 0,012 n = 24 325 Betroffene
Blutungen (gesamt)	n = 646 (3,54 %) vs. n = 587 (3,22 %)	HR 1,10 (0,98; 1,23), p = 0,10 n = 24 325 Betroffene
Blutungen („major bleedings“)	n = 146 (0,76 %) vs. n = 167 (0,87 %)	HR 0,87 (0,70; 1,09), p = 0,23 n = 24 325 Betroffene
unerwünschte klinische Ereignisse**	n = 785 (4,19 %) vs. n = 874 (4,68 %)	HR 0,89 (0,81; 0,98), p = 0,020 n = 24 325 Betroffene
Todesfälle gesamt	n = 404 (2,10 %) vs. n = 386 (2,00 %)	HR 1,04 (0,91; 1,20), p = 0,56 n = 24 325 Betroffene
kardiale Todesfälle	n = 280 (1,45 %) vs. n = 273 (1,42 %)	HR 1,02 (0,86; 1,20), p = 0,82 n = 24 325 Betroffene
Herzinfarkt	n = 283 (1,49 %) vs. n = 366 (1,93 %)	HR 0,77 (0,66; 0,90), p < 0,001 n = 24 325 Betroffene
Schlaganfall	n = 202 (1,06 %) vs. n =239 (1,25 %)	HR 0,84 (0,70; 1,02), p = 0,076 n = 24 325 Betroffene
Stentthrombose	n = 8 (0,09 %) vs. n = 19 (0,21 %)	HR 0,42 (0,19; 0,97), p = 0,041 n = 12 503 Betroffene

*kombinierter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, mittlere Therapiesdauer 493 Tage
**unerwünschte klinische Ereignisse definiert als kombinierter sekundärer Endpunkt aus dem primären Endpunkt + Blutungen („major bleeding“)
n = 7 Studien (n = n = 24 325 Patient*innen; n = 12 178 P2Y12 (Clopidogrel oder Ticagrelor), n = 12 147 ASS)
(ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM, TiCAB), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

Tabelle 19: Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (Clopidogrel vs. ASS) (nach [65])

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse (%) (Clopidogrel vs. ASS)	Effektschätzer (Clopidogrel vs. ASS) Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall (KI))
MACE	n = 205 (3,6 %) vs. n = 341 (4,2 %)	RR 0,77 (0,65; 0,91), p = 0,003; n = 5 Studien
Todesfälle gesamt	n = 97 (1,8 %) vs. n = 150 (1,9 %)	RR 1,06 (0,81; 1,39), p = 0,66; n = 4 Studien
kardiale Todesfälle	n = 48 (0,9 %) vs. n = 61 (1,2 %)	RR 0,87 (0,53; 1,41), p = 0,56; n = 4 Studien
Blutungen	n = 47 (0,8 %) vs. n = 80 (1,1 %)	RR 0,74 (0,43; 1,29), p = 0,29; n = 5 Studien
Herzinfarkt	n = 73 (1,3 %) vs. n = 102 (1,3 %)	RR 1,01 (0,64; 1,60), p = 0,95; n = 5 Studien
Schlaganfall	n = 34 (0,7 %) vs. n = 95 (1,5 %)	RR 0,51 (0,35; 0,76), p = 0,0008; n = 3 Studien
ischämischer Schlaganfall	n = 21 (0,4 %) vs. n = 37 (0,7 %)	RR 0,55 (0,32; 0,94), p = 0,03; n = 3 Studien
hämorhagischer Schlaganfall	n = 4 (0,0 %) vs. n = 18 (0,4 %)	RR 0,24 (0,09; 0,68), p = 0,007; n = 2 Studien

Revaskularisation (wiederholt)	n = 154 (3,3 %) vs. n = 108 (3,1 %)	RR 0,88 (0,71; 1,09), p = 0,23; n = 3 Studien
Revaskularisation (führendes Gefäß; "taget vessel")	n = 42 (1,2 %) vs. n = 68 (1,3 %)	RR 0,76 (0,52; 1,13), p = 0,18; n = 3 Studien
Stentthrombose	n = 18 (0,3 %) vs. n = 27 (0,3%)	RR 0,96 (0,35; 2,59), p = 0,93; n = 4 Studien

MACE = relevante unerwünschte kardiale Ereignisse
n = 5 Studien (n = 13 850 Patient*innen; Clopidogrel (n = 5 601 Betroffene (40,4 %)), Acetylsalicylsäure (ASS, n = 8 249 Betroffene (59,6 %))
(n = 1 verlängerte RCT (HOST-EXAM) + n = 4 Beobachtungsstudien) – ostasiatische Population, sehr geringe Evidenzsicherheit (+---)

Tabelle 20: Wirksamkeit/ Sicherheit der Langzeit-Monotherapie (P2Y12 vs. ASS) (nach [67])

betrachteter Endpunkt	Anzahl Ereignisse / Gesamtanzahl ($P2Y_{12}$-Hemmer vs. ASS)	Effektschätzer ($P2Y_{12}$-Hemmer vs. ASS) Odds Ratio (95 % Konfidenzintervall (KI))
Todesfälle (gesamt)	887 / 21 040 vs. 903 / 21 068	OR 0,98 (0,89; 1,08), n = 9 Studien
vaskuläre Todesfälle	574 / 20 447 vs. 595 / 20 476	OR 0,97 (0,86; 1,09), n = 7 Studien
Herzinfarkt	357 / 19 514 vs. 437 / 19 525	OR 0,81 (0,66; 0,99), n = 8 Studien, NNT 244
Schlaganfall (ischämisch)	1 137 / 20 949 vs. 1 235 / 20 975	OR 0,92 (0,82; 1,06), n = 8 Studien
Blutungen	1 293 / 20 949 vs. 1 259 / 20 975	OR 1,08 (0,91; 1,29), n = 8 Studien, p = 0,37
Blutungen („major")	213 / 18 613 vs. 237 / 18 657	OR 0,90 (0,74; 1,10), n = 7 Studien, p = 0,30
Blutungen („fatal")	33 / 18 019 vs. 32 / 18 026	OR 1,05 (0,59; 1,85), n = 5 Studien, p = 0,85
Blutungen („intracranial")	56 / 18 619 vs. 76 / 18 636	OR 0,74 (0,52; 1,04), n = 5 Studien, p = 0,084
Blutungen („gastrointestinal")	202 / 12 932 vs. 288 / 12 933	OR 0,59 (0,39; 0,89), n = 5 Studien, p = 0,012

n = 9 Studien (n = 42 108 Patient*innen; n = 21 043 $P2Y_{12}$-Hemmer) vs. n = 21 065 ASS), Publikationsdatum 1989-2019, n = 5 Studien zu koronarer Herzkrankheit, n = 3 Studien zu zerebrovaskulärer Erkrankung und n = 1 Studie zu koronaren oder zerebrovaskulärer Krankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit; NNT = „number needed to treat"
(TASS, CAPRIE, STAMI, AAASPS, CADET, ASCET, SOCRATES, DACAB, TiCAB), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

Mögliche Behandlungspfade (ergänzende Information)

Eine der Arbeiten berichtet in der Diskussion darüber, dass internationale und nationale Leitlinien zur Sekundärprävention kardiovaskulärer sowie zerebrovaskulärer Krankheiten in der Langzeittherapie ASS bevorzugt gegenüber Clopidogrel empfehlen sowie Clopidogrel bevorzugt bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAD) (Kontext der Evidenz) – dabei ist zu beachten, dass ausschließlich diese beiden Wirkstoffklassen betrachtet wurden [67].

Die Auswertungen dieser Arbeit zur Sekundärprävention wiesen vergleichbare Ergebnisse für das Risiko an Todesfällen (gesamt), an vaskulären Todesfällen sowie Schlaganfall auf und ergänzen einen geringfügigen Vorteil von $P2Y_{12}$-Hemmern im Vergleich zu ASS in Bezug auf den Endpunkt Herzinfarkt bei einer großen NNT (244) (Tabelle 20) [67]. Die fehlenden Unterschiede in Bezug auf den Endpunkt Tod sowie gesundheitsökonomische Betrachtungen werden als relevante Überlegungen angeführt, bevor tiefgreifende Änderungen an den international verbreiteten Empfehlungen getroffen werden (können) [67]. Für Patient*innen mit CAD 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)) [68].

Für eine duale, thrombozytenaggregationshemmende Therapie wird in diesem Zusammenhang eine Reduktion des ischämischen Risikos bei gesteigerter Rate an Blutungen („major bleeding") angegeben, bei ähnlichen Überlegungen und der Berücksichtigung von Risikoprofilen (Evidenz siehe weitere Recherchen der NVL 2023) [67].

Zusatzinformation

Im Rahmen der Recherche wurden die folgenden Artikel bzw. Zufallsfunde identifiziert, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. dennoch von Interesse sein könnten, bspw. auf Grund methodischer oder pharmakologischer bzw. pharmakokinetischer Betrachtungen – Marques et al 2023 [72] (Netzwerkmetaanalyse aus n = 5

RCT (n = 80 605 Patient*innen), Chronisches Koronarsyndrom, Optionen einer antithrombotischen Therapie[4]); Blin et al. 2020 [73] (detaillierte Methodenbeschreibung für den Vergleich der Effektivität von Thrombozytenaggregati-onshemmern in der Sekundärprävention nach ACS, Propensity Score Matching, Datenbankanalyse, SNDS, Frankreich); Lee et al. 2020 [74] (Interaktionspotential von Clopidogrel und Relevanz für die Therapie bzw. die klinischen Ergebnisse). Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen und nicht separat bewertet und aufbereitet.

Empfehlung 7-5 duale Therapie nach invasiven Verfahren (zwei Thrombozytenaggregati-onshemmer; in Bezug auf die Therapiedauer)

Die zweite Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 betrachtet im Groben zwei übergeordnete Fragen (Clopidogrel + ASS gegenüber ASS bei Patient*innen nach PCI oder nach ACS sowie Vergleiche zwischen Prasugrel oder Ticagrelor + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS). Die Arbeitsgruppe fokussierte bei der Diskussion der Evidenz insbesondere auf die Therapiedauer (indirekt aus der Recherche abgeleitet oder durch geeignete aggregierte Evidenz beantwortet; ggf. auch in Bezug auf Langzeitbetrachtungen bzw. Anwendungsbeobachtungen). Insgesamt ist anzumerken, dass sich im Rahmen der systematischen Aktualisierungsrecherche eine Vielzahl an Übersichtsarbeiten bzw. (Netzwerk-)Metaanalysen ergab, die sich mit der Frage des Vergleichs der Thrombozytenaggregati-onshemmer, wie Clopidogrel, bei ACS untereinander befassten, bei unterschiedlicher Qualität. Diese sehr große Anzahl an Publikationen wurde nicht näher betrachtet und zurückgestellt.

Die Ergebnisse der eigentlich zu betrachtende Fragestellung der Therapiedauer einer dualen Therapie nach invasiven Verfahren zur Thrombozytenaggregationshemmung (zweite Aktualisierungsrecherche der NVL 2023) wurde nachfolgend zusammengefasst, wobei zehn Arbeiten [75–84] eingeschlossen wurden – darunter zwei systematische Übersichtsarbeiten (SR) [75–77], fünf ergänzende Publikationen aus zwei RCT [78–82] sowie zwei Kohortenstudien [83,84], die primär zur Charakterisierung der Patient*innen im Versorgungskontext dienen sollen (vgl. auch separate Evidenztabellen). Aus der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ergab sich zudem eine ergänzende Arbeit zu Patient*innen mit hohem Risiko für Blutungen [85], die im Kontext zu E 7-5 betrachtet wird sowie eine Übersicht zu internationalen Leitlinienempfehlungen [86], die unter 7-5 bis 7-7 betrachtet wird (s. Anhang).

Die systematische Übersichtsarbeit aus 2021 [75] wird auf Basis der Qualitätsbewertung (AMSTAR-II critically low) nur als ergänzende Information berichtet (vgl. separate Evidenztabellen). Die zwei RCT [78–82], welche eine sehr kurze duale Therapie (DAPT 1 Monat), gefolgt von einer Langzeittherapie mit ASS oder Clopidogrel untersuchten, wurden zunächst nicht bewertet und extrahiert, da Subgruppen analysiert wurden (hohes Blutungsrisiko, Diabetes, ACS mit unsicheren Ergebnissen) bzw. eine post-hoc Analyse präsentiert wird; die allgemeinen Ergebnisse beider Studien bis 2021 sind in der jünsten SR 2023 bzw. 2021 enthalten (vgl. auch separate Evidenztabellen).

Für die Hintergrundtextaktualisierung zur Empfehlung 7-5 wurden zudem die folgenden Arbeiten ergänzend ausgewählt [87–89] (Überblick aus dem Bericht des IQWIG aus 2023 bzw. 2009/2011 s. u. [87]; weitere vgl. auch separate Evidenztabellen). *Hinweis*: Die Umsetzung der Aktualisierungsrecherche 2023 erfolgte auch für diese Fragestellung schrittweise, wobei das Screening der RCT auf den Zeitraum ab 2021 beschränkt wurde (Recherchezeitraum einer der eingeschlossenen SR); das der Langzeitbetrachtungen auf das Publikationsjahr 2023.

Ergebnisszusammenfassung zur Therapiedauer

Die zwei SR schlossen unterschiedliche Studien ein und präsentieren unterschiedliche Schwerpunkte, u. a. in Bezug auf die Population:

- die jüngste der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2023 [85] (AMSTAR-II low: keine Liste der ausgeschlossenen Volltexte; Suche zwischen Jan 2000 und Okt 2021, n = 11 Studien (n = 9 006 Betroffene, mittleres Alter 70-80 Jahre, 40 % weiblich)) schlussfolgerte aus ihren Ergebnissen, 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 (moderate Evidenzsicherheit (+++-)), mit einem geringeren Blutungsrisiko sowie Vorteilen in Bezug auf die

[4]sieben mögliche Kombinationen wurden in der Netzwerkmetaanalyse untersucht (aus THEMIS, COMPASS, HOST-EXAM, PEGASUS und DAPT): ASA, ASA + prasugrel 10 mg, ASA + rivoroxaban 2.5 mg, ASA + clopidogrel 75 mg, clopidogrel 75 mg, ASA + ticagrelor, and rivaroxaban 5 mg; interessant ist u. a. die Einschätzung desVertrauens in das Rating der Vergleiche durch das CINeMA Tool mit sechs Domänen (Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med. (2020) 17(4):e1003082. doi: 10.1371/journal.pmed.1003082)

kardiovaskuläre Mortalität verbunden ist, wobei die Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers sowie die Patient*innencharakteristika dabei Einfluss auf die Dauer (1-3 Monate) haben können [85];

- ergänzend untersuchte die Arbeit des NICE aus 2019 [76,77] (AMSTAR-II high; 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 – 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 entscheiden werden sollen [76,77].

Zwei identifizierte Kohortenstudien aus 2023 stellen zudem die Versorgung in zwei ausgewählten Versorgungsbereichen dar, wobei eine der Arbeiten Empfehlung 7-6 zugeordnet wurde [83] (Deutschland – AF, PCI, Rivaroxaban, Register, n = 1 636 Betroffene, mittleres Alter 75,5 Jahre, etwa 30 % weiblich, etwa 50 % mit elektiver PCI) und die zweite dieser Empfehlung 7-5 [84] (China – ACS, nach PCI, Register, krankenhausbasiert, n = 3 205 Betroffene, mittleres Alter rund 60 Jahre, etwa 75 % männlich, etwa 98 % mit Statinen als Begleittherapie, mediane Nachbeobachtung 572 Tage, ~ 31 % DAPT bis 1 Jahr und ~ 69 % DAPT > 1 Jahr) (vgl. auch separate Evidenztabellen).

- Die Arbeit aus China kommt auf Basis der Registerdaten (Propensity Score Matching, n = 2 000 Betroffene) zu dem Schluss, dass eine über 12 Monate hinaus verlängerte duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT) für Patient*innen mit ACS nach PCI keinen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die primären Endpunkte aufwies (kombinierter Endpunkt aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall sowie Sicherheitsendpunkt Blutungen: aHR 0,23 (95 % KI 0,05; 1,10), p = 0,065), bei einer statistisch signifikant erhöhten Anzahl an Revaskularisationen: aHR 3,36 (95 % KI 1,64; 6,87), p = 0,001 [84]. Zu beachten ist das Design (Propensity Score Matching), die Betrachtung von Patient*innen ausschließlich eines Zentrums sowie, dass möglicherweise Patient*innen mit geringem Blutungsrisiko berücksichtigt wurden, die eine duale, antithrombozytäre Therapie über 12 Monate tolerierten [84].

Qualitätsbewertung

Die systematische Übersichtsarbeit aus 2023 bewertete die Qualität der eingeschlossenen Studien insgesamt mit einer hohen Qualität (Verblindung, unabhängiges Endpunktkommitte hervorgehoben) und diskutierte die Limitationen sehr ausführlich (Risk-of-Bias) [85]. Als Limitation berichtet wird eine unterschiedliche Definition zu "Patient*innen mit hohem Blutungsrisko", wobei die Autor*innen eine Klassifikation verwendeten, zur Vereinheitlichung, sowie Sensitivitätsanalysen durchführten (partielle Indirektheit) [85]. Zudem weisen die Autor*innen darauf hin, dass RCT dazu tendieren Patient*innen auszuwählen (Ein-/Ausschlusskriterien), die insgesamt ein geringeres Risiko aufweisen, als die wahre Population (Übertragbarkeit) [85]. Es wird angegeben, dass unterschiedliche Monotherapien im Anschluss an die duale Therapie untersucht wurden (ASS, $P2Y_{12}$-Hemmer) (partielle Inkonsistenz, Subgruppenanalysen vorhanden), wobei in manchen Fällen angegeben wurde, dass diese Entscheidung auf der Wahl der behandelnden Ärzt*innen basierte [85]. Zudem wird Bezug genommen auf ein potentielles Risiko durch nicht gemessene bzw. dokumentierte Störfaktoren («unmeasured confounding») (Risk-of-Bias) [85]. Unter Beachtung der Limitationen (partielle Inkonsistenz und partielle Indirektheit) und Berücksichtigung der spezifischen Studienpopulation (u. a. Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko) kann eine übergeordnete Einstufung als moderate Evidenzsicherheit (+++-) erfolgen (Ergebniszusammenfassung Tabelle 21) [85].

Der Evidenzbericht des NICE aus 2019 gibt an, eine Risk-of-Bias Bewertung der Studien vorgenommen zu haben (RoB 2.0) und verweist auf einen Anhang, der leider für die Aufbereitung nicht verfügbar war; die Limitationen der Studien sind ausführlich diskutiert im Bericht (Risk-of-Bias) [76]. Nicht alle Endpunkte sind in allen Studien berichtet (eingeschränkte Präzision, partiell) [76]. Die Blutungsendpunkte wurden separat, entsprechend der jeweiligen Definition, berichtet, da diese nicht einheitlich war (partielle Inkonsistenz) [76]. Für ergänzende Subgruppenanalysen (Daten hier nicht gezeigt) wird zudem angegeben, dass die geringe Fallzahl eine Limitation für die Aussagekraft darstellt [76]. Unter Beachtung der Limitationen (partielle Inkonsistenz und partielle, eingeschränkte Präzision) und Berücksichtigung der großen, spezifischen Studienpopulation (Patient*innen mit hohem ischämischen Risiko) kann eine übergeordnete Einstufung als moderate Evidenzsicherheit (+++-) erfolgen (Ergebniszusammenfassung Tabelle 22) [76]. Zu beachten ist der Endpunkt kardiovaskuläre Todesfälle, der im Kontext der Population sowie der sehr langen Therapiedauer (DAPT 30 Monate) diskutiert wurde [76].

Tabelle 21: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes Blutungsrisiko (DAPT 1-3 vs. 6-12 Monate) (nach [85])

betrachteter Endpunkt (12 Monate nach PCI)	Effektschätzer (DAPT 1-3 Monate vs. DAPT 6-12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
Blutungen (MCRB) („major bleeding“ oder klinisch relevante „non-major bleeding“)	RR 0,76 (0,61; 0,94), n = 11 Studien
Blutungen („major bleeding“)	RR 0,80 (0,64; 0,99), n = 11 Studien
Blutungen („fatal“)	RR 0,63 (0,24; 1,70), n = 11 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE 1) (Todesfälle (gesamt), Herzinfarkt, Schlaganfall)	RR 0,97 (0,74; 1,26), n = 11 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE 2) (Todesfällle (kardiovaskulär), Herzinfarkt, Schlaganfall)	RR 0,92 (0,77; 1,10), n = 11 Studien
Todesfälle (gesamt)	RR 0,91 (0,68; 1,23), n = 11 Studien
Todesfälle (kardiovaskulär)	RR 0,79 (0,65; 0,95), n = 11 Studien
Herzinfarkt	RR 0,84 (0,51; 1,38), n = 11 Studien
Schlaganfall	RR 1,15 (0,84; 1,60), n = 11 Studien
Stentthrombose	RR 0,73 (0,35; 1,50), n = 11 Studien
unerwünschte Ereignisse (NACE) (Todesfälle (gesamt, kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose)	RR 0,94 (0,78; 1,14), n = 11 Studien

Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen sind der Originalpublikation bzw. dem Supplement zu entnehmen

für die Patient*innen mit ACS oder CCS wurde keine Veränderung der primären Ergebnisse berichtet

n = 11 Studien (n = 9 006 Patient*innen; n = 4 476 DAPT 1-3 Monate, n = 4 530 DAPT 6-12 Monate (Standard), jeweils gefolgt von einer Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmer)

(RESET, OPTIMIZE, GLOBAL LEADERS, GLASSY, RE-DUCE, SMART CHOICE, STOPDAPT-2, TWILIGHT, TI-CO, ONE-MONTH DAPT, STOPDAPT-2-ACS, MASTER-DAPT), moderate Evidenzsicherheit (+++-), ACS Akutes Koronarsyndrom, CCS = Chronisches Koronarsyndrom

Tabelle 22: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes ischämisches Risiko (DAPT >12 vs. 6-12 Monate) (nach [76])

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (DAPT > 12 Monate vs. DAPT 6-12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
Todesfalle (gesamt)	1,07 (0,80; 1,42), n = 7 (n = 25 982)
Todesfälle (kardiovaskulär)	0,98 (0,74; 1,30), n = 5 (n = 21 561)
Todesfälle (nicht-kardiovaskulär)	2,15 (1,30; 3,55), n = 3 (n = 14 666)*
Herzinfarkt	0,58 (0,48; 0,70), n = 6 (n = 24 534), NNT 174
Schlaganfall	0,94 (0,70; 1,25), n = 6 (n = 24 534)
Stentthrombose	0,38 (0,21; 0,67), n = 5 (n = 19 489), NNT 348
Revaskularisation	0,60 (0,24; 1,54), n = 2 (n = 3 136)
MACCE	0,95 (0,76; 1,19), n = 5 (n = 21 227)
Blutungen (gastrointestinal)	0,89 (0,34; 2,30), n = 1 (n = 3 773)
Blutungen (“TIMI major bleeding”)	1,42 (0,88; 2,29), n = 4 (n = 9 579)
Blutungen (“TIMI minor bleeding”)	0,95 (0,53; 1,72), n = 2 (n = 3 248)
Blutungen (“GUSTO moderate bleeding”)	1,68 (1,22; 2,30), n = 2 (n = 13 046), NNH 156
Blutungen (“GUSTO severe bleeding”)	1,41 (0,90; 2,20), n = 2 (n = 13 046)
Blutungen (“GUSTO moderate or severe bleeding”)	1,57 (1,17; 2,11), n = 2 (n = 13 046), NNH n. a.

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (DAPT > 12 Monate vs. DAPT 6-12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
Blutungen (“BARC Type 3 bleeding”)	1,29 (0,76; 2,22), n = 3 (n = 16 353)
Blutungen (“BARC Type 5 bleeding”)	1,72 (0,62; 4,47), n = 3 (n = 16 353)
Blutungen (“BARC Type 2,3,5 bleeding”)	0,89 (0,48; 1,68), n = 1 (n = 1 398)

n = 7 RCT; (OPTIDUAL, DES-LATE, PRODIGY, ITALIC, DAPT, ARCTIC-Interruption, NIPPON); am häufigsten untersucht wurde Clopidogrel, PEGASUS-TIMI 54 (Ticagrelor) wurde nur ergänzend betrachtet, nicht metananlysiert, da die Studie nicht den Einschlusskriterien entsprach

*die erhöhte Zahl an kardiovaskulären Todesfällen (insbesondere auf Grund von Krebserkrankungen oder Traumata) wurde kritisch diskutiert, berichtet wird der Effektschätzer aus einer größeren Studie (DAPT), die beiden weiteren kleineren Studien wiesen keine statistisch signifikanten Ergebnise auf (nicht enthalten im Effektschätzer); angegeben wird zudem eine verlängerte Dauer der DAPT um 30 Monate in der DAPT Studie

moderate Evidenzsicherheit (+++-), MACCE = relevante kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Endpunkte

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 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 Evidenztabellen) [89]. 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 [89].

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 Erkrankungen in der Anamnese aufwiesen sowie mehr Komorbiditäten zeigten (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 [89]. 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) [89]. 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) [89]. 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) [89]. 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 [89].

Zusatzinformation E 7-5: Überblick zur Wirksamkeit und Sicherheit bis 2023 (allgemein)

Ergänzend zu den eingangs beschriebenen Arbeiten wurde im Rahmen der Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ein Rapid Report des IQWIG aus dem Jahr 2023 identifiziert (letzte Suche 10/2021), der die Frage der vergleichenden Nutzenbewertung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, jeweils in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) im Anwendungsgebiet "Prasugrel-haltiger Arzneimittel, also zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte" untersuchte [87]. 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 [87]:

- Für Patient*innen mit NSTE-ACS (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung; Abslussberichte 2009, 2011) wurde dabei insgesamt ein Beleg für einen Nutzen von Clopidogrel + ASS gegenüber einer

ASS-Monotherapie im Behandlungszeitraum bis zu 12 Monaten gesehen (basierend u. a. auf einem Vorteil bei der Myokardinfarktrate) [87]. Demgegenüber wird ein Nachteil für Clopidogrel + ASS aufgrund erhöhter Blutungskomplikationen berichtet [87].

- Der Vergleich von Prasugrel + ASS gegenüber Clopidogrel + ASS zeigte für Patient*innen mit NSTE-ACS ein Hinweis auf einen Zusatznutzen u. a. bei nicht tödlichen Schlaganfällen (nur bei Patient*innen ohne Gefäßvorerkrankungen) und nicht tödlichen Myokardinfarkten [87]. Demgegenüber steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Prasugrel + ASS aufgrund häufiger auftretender schwerwiegender Blutungen sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden aufgrund häufiger auftretender Neoplasien [87].
- Der Vergleich von Ticagrelor mit Clopidogrel, jeweils + ASS, zeigte für Patient*innen mit NSTE-ACS insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ticagrelor + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS; wobei dieser Vorteilen hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität sowie Anzahl an Myokardinfarkten bei keinem höheren oder geringerem Schaden gesehen wurde [87].
- Für Patient*innen mit STEMI (ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt) nach primärer PCI (Abslussberichte 2009, 2011) wurden im Rahmen aller 3 Bewertungen keine Studien identifiziert, in denen die Wirkstoffkombination (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, jeweils + ASS) mit einer ASS-Monotherapie verglichen wurde [87].
- Der Bericht ergänzt zudem, dass Clopidogrel + ASS nicht für die Behandlung von Patient*innen mit STEMI nach primärer PCI zugelassen ist [87].
- Beim Vergleich von Ticagrelor + ASS gegenüber Prasugrel + ASS zeigte sich im Rahmen eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Clopidogrel + ASS für Patient*innen mit STEMI nach primärer PCI kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen [87].

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 potentielle Netzwerkmetaanalyse angestrebt wurde, im Anwendungsgebiet von Prasugrel [87].

- Dafür identifizierte das IQWIG insgesamt keine geeignete systematische Übersichtsarbeit sowie 11 relevante Studien für die Vergleiche Prasugrel + ASS vs. Ticagrelor + ASS (n = 1 Studie (ISAR-REACT 5, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI); Prasugrel + ASS vs. Clopidogrel + ASS (n = 2 Studien (TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE, STEMI + PCI und NSTEMI / IA + PCI); Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS (n = 8 Studien, STEMI + PCI: HEAL-ING-AMI, PHILO, PLATO, Tang 2016, TICAKOREA, Wu 2018), NSTEMI / IA + PCI: PHILO, PLATO, Qiu 2020, TICAKOREA, Yang 2020 [87].
- Vier der 11 berichteten Studien waren herstellergesponsort (PHILO, PLATO, TRITON-TIMI 38 und H7T-MC-TACE), sieben der 11 Studien Prüfer-initiierte Studien (investor-investigated trials). Zudem werden laufende Studien (n =1), Studien mit unklarem Status (n = 3) sowie abgeschlossene Studien ohne Ergebnisbericht (n = 2) beschrieben [87].
- Auf Grund unvollständiger Daten wurden Anfragen zu den 4 herstellergesponsorten Studien sowie für eine prüferinitiierte Studie gestellt, wobei einige der angeforderten Daten, welche für eine Auswertung von Relevanz waren, nicht übermittelt werden konnten [87]. Daher war laut dem Bericht eine potentielle NMA (Netzwerkmetaanalyse) nicht möglich [87].

Im Kontext zu internationalen Leitlinien ergänzt der IQWIG Bericht, dass diese übereinstimmend bei Patient*innen mit ACS nach PCI bis zu 12 Monaten eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT, aus $P2Y_{12}$-Inhibitor + ASS) empfehlen [87]. Zudem wird klinisch zur Studiendauer angegeben, dass das Risiko für ein Rezidivereignis nach ACS im ersten Jahr sehr hoch sei (etwa 9 bis 10 %), wobei die meisten Rezidivereignisse in den ersten 3 Monaten nach ACS auftreten, weshalb die Betrachtung auf Studien mit Mindestdauer von 3 Monaten eingeschränkt wurde [87].

Ergänzende Zusatzinformation

Im Rahmen der Recherche wurden die folgenden Artikel bzw. Zufallsfunde identifiziert, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. dennoch von Interesse sein könnten – Berenson et al. 2023 [90] (Kohortenstudie, Clopidogrel-Resistenz, USA), Lin et al. 2023 [91] (SR, ASS duale Therapie vs. ASS, TAVR), Millesimo et al. 2023

[92] (Registerstudie, Patient*innencharakteristika für eine intensivierte duale antithrombotische Therapie, Sekundärprävention, Langzeittherapie nach ACS), Avram et al. 2022 [93] (Machbarkeitsstudie, Patient*innengewinnung («Onboarding»), Überführung einer RCT in eine digitale Studie zur Langzeitbeobachtung), DÁscenzo et al. 2022 [94] (Netzwerkmetaanalyse, Dauer und Art der dualen antithrombotischen Therapie), Graham et al. 2022 [95] (Beobachtungsstudie, Patient*innen mit ACS und chronischer Nierenkrankheit; duale Therapie in der Versorgung, Kanada), Natale et al. 2022 [96] (SR, Thrombozytenaggregationshemmertherapie bei chronischer Nierenkrankheit, n = 113 Studien, n = 51 959 Patient*innen), Palmerini et al. 2022 [97] (Patient*innenindividualdatenanalyse, Therapie-Deeskalation nach ACS und PCI, Betroffene mit geringem Blutungsrisiko, Prasugrel, Ticagrelor), Tavenier et al. 2022 [98] (SR, Deeskalationsstrategien nach ACS), Galli et al. 2021 [99] (Individualdatenanalyse, bei PCI, (De-)Eskalation der antithrombotischen Therapie), Kamran et al. 2021 [100] (SR, orale Thrombozytenaggregationshemmertherapie, nach ACS, Übersicht der Evidenz aus internationalen Leitlinien), Valgimigli et al. 2021 [101] (Patient*innenindividualdatenanalyse, Therapie-Deeskalation nach koronarer Revaskularisation, $P2Y_{12}$-Hemmer), Barbarawi et al. 2019 [102] (Netzwerkmetaanalyse, Vergleich unterschiedlicher Therapiedauer der dualen Therapie, 3-6 Monate bis 24-48 Monate, n = 16 Studien), Pufulete et al. 2019/2022 [103,104] (Kohortenstudie, Blutungsrisiko bei Patient*innen unter dualer oder Tripeltherapie, ADAPTT, UK), Pugliese et al. 2019 [105] (Netzwerkmetaanalyse, Vergleich kurze vs. lange Therapiedauer der dualen Therapie, Betroffene mit Schlaganfall, Sekundärprävention), Rahman et al. 2019 [106] (SR, duale Therapie nach Schlaganfall oder TIA im Vergleich zur ASS Monotherapie, optimale Therapiedauer), Yin et al. 2019 [107] (Netzwerkmetananalyse, Vergleich unterschiedlicher Therapiedauer der dualen Therapie, 3-6 Monate bis ≥ 24 Monate, n = 17 Studien). Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen und nicht separat bewertet und aufbereitet.

Empfehlung 7-6 duale Therapie nach invasiven Verfahren (orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregation; in Bezug auf die Therapiedauer)

Zu weiteren Hinweisen aus der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 siehe auch einleitender Text unter Empfehlung 7-7.

Für die Fragestellung der Therapiedauer in Bezug auf eine duale Therapie nach invasiven Verfahren mit zusätzlicher Indikation zur Antikoagulation wurden vier Arbeiten [108–111] eingeschlossen – darunter eine systematische Übersichtsarbeit [108], drei Publikationen zu einer RCT [109–111]. Ergänzend wird eine Übersicht zu internationalen Leitlinienempfehlungen betrachtet, die auch unter Empfehlung 7-5 sowie 7-7 Anwendung findet [86] (s. Anhang).

Zudem wurden für die Aktualisierung der Hintergrundtexte sechs Arbeiten eingeschlossen, bewertet und aufbereitet [112–117] (vgl. dazu separate Evidenztabellen, Primärstudienpublikationen zunächst zurückgestellt). Neu hinzugekommen aus den Rechercheergebnissen ist u. a. der Vergleich der Therapie mit Rivaroxaban und ASS gegenüber ASS bei Patient*innen mit stabiler KHK, der zuvor im Hintergrundtext zu Empfehlung 7-6 angedeutet wurde [112–116], ein Evidenzbericht des NICE [116] ist nachfolgend in einem separaten Absatz zu 7-6 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Recherche in Bezug auf die Empfehlung 7-6 (Therapiedauer allgemein) sind nachfolgend zusammengefasst (Details vgl. separate Evidenztabellen).

Ergebnisszusammenfassung zur Therapiedauer

Die systematische Übersichstarbeit aus 2023 [108] (AMSTAR-II low: u. a. fehlende Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund; Suche bis Sep 2021, 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 Antikoagulanz)), mittleres Alter 72 Jahre; bei etwa 92 % Indikation des OAK Vorhofflimmern, rund 47 % erhielten ein DOAK (direktes orales Antikoagulanz) 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 23) [108];

- ergänzend leiten sie als Hypothese aus einer Netzwerkmetaanalyse ab, dass eine Beschränkung der DAPT auf die peri-prozedurale 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 Bluntungen („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 Blutungsendpunkt (MCRB): DAPT peri-prozedural vs. verlängert (≥ 3 Monate) OR 0,46 (95 % KI 0,25; 0,77), hohes Vertrauen in die Evidenz (++++); DAPT peri-prozedural 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 Evidenztabellen)) [108].

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 zunächst zurückgestellt und nicht gesondert aufbereitet [109–111].

Qualitätsbewertung

Die Autor*innen der eingeschlossenen SR geben an, eine Risk-of Bias Bewertung (RoB-2) sowie eine Bewertung nach GRADE durchgeführt zu haben [108]. Für die ergänzende Netzwerkmetaanalyse ist die Einschätzung in Anlehnung an GRADE in der Publikation verfügbar; für die Primäranalyse (aggregierte Analyse) leider nicht, ein Supplement wird angegeben [108]. Die eingeschlossene Studien wiesen ein geringes Risiko in der Risk-of-Bias Bewertung auf (Supplement) (Risk-of-Bias) [108]. Heterogenität wird in Bezug auf die Definition der betrachteten Endpunkte beschrieben, weshalb Subgruppenanalysen vorgenommen wurden, die Konsistenz mit der Primäranalyse aufwiesen (potentielle Indirektheit, hohe Präzision) [108]. Die Netzwerkmetaanalyse diente v. a. zur Hypothesengenerierung (Zusatzinformation) [108]. Auf Basis des geringen Risk-of-Bias, der hohen Präzision sowie der vorgenommenen Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen kann eine hohe Evidenzsicherheit (++++) für die primäre, aggregierte Analyse abgeleitet werden.

Tabelle 23: DAPT (≤ 6 Wochen vs. ≥ 3 Monate) nach PCI oder bei ACS und OAK-Indikation (nach [108])

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (DAPT ≤ 6 Wochen (bzw. 3 Monate) vs. DAPT ≥ 3 Monate, je + OAK) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
Blutungen («major bleeding»)	RR 0,70 (0,52; 0,95), p = 0,01; n = 5 Studien NNT 58,8
kombinierter Blutungsendpunkt (MCRB)	RR 0,69 (0,52; 0,91), p = 0,01; n = 5 Studien NNT 16,4
kombinierter Endpunkt (MACE)	RR 0,96 (0,70; 1,33), p = 0,6; n = 5 Studien
kombinierter Endpunkt (MACE-2)	RR 0,95 (0,75; 1,2), p = 0,7 (Details siehe Supplement [108])
Todesfälle (gesamt)	RR 0,89 (0,61; 1,31), p = k. A.; n = 5 Studien
Todesfälle (kardiovaskulär)	RR 0,91 (0,68; 1,2), p = k. A.; n = 5 Studien
Herzinfarkt	RR 1,15 (0,81; 1,60), p = 0,4; n = 5 Studien
Schlaganfall	RR 0,64 (0,32; 1,26); p = 0,1; n = 5 Studien
Stentthrombose	RR 1,24 (0,5; 3,0); p = 0,6; n = 5 Studien

n = 5 Studien (n = 7 665 Betroffene - n = 3 843 DAPT < 3 Monate (bzw. (≤ 6 Wochen), n = 3 822 DAPT ≥ 3 Monate)

hohe Evidenzsicherheit (++++), DAPT = duale antithrombozytäre Therapie; k. A. = keine Angabe; MACE = kombinierter Endpunkt aus relevanten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen; MACE-2 = kombinierter Endpunkt aus relevanten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (mit kardiovaskulärem Tod anstelle Gesamtmortalität); MCRB = kombinierter Endpunkt aus Bluntungen («major» oder klinisch relevante «non-major bleeding»), OAK = orales Antikoagulanz (hier mit lebenslanger bzw. Langzeitindikation)

Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen waren konsistent mit den Eregbnissen der primären Analyse (siehe Supplement [108])

Auszug einer Registerstudie im deutschen Versorgungskontext, die unter 7-5 ermittelt wurde (Zufallsfund):

Etwa 66 % (n = 1 079) der Patient*innen mit Vorhofflimmern (AF), die nach PCI aus dem Krankenhaus entlassen wurden, erhielten eine duale Therapie mit einem Antikoagulanz und einem Thrombozytenaggregationshemmer, rund 26 % (n = 425) erhielten eine Triple Therapie, etwa 5,5 % (n = 90) eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT) sowie rund 2 % (n = 37) eine Monotherapie [83]. Hierbei ist anzumerken, dass etwa

17 % der Betroffenen bereits vor der PCI einen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie 57 % der Betroffenen ein direktes orales Antikoagulanz (DOAK/NOAK) aufwiesen [83]. 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 [83]. Die Autor*innen geben an, dass am häufigsten eine sechsmonatige duale Kombinationstherapie aus oralem Antikoagulanz (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) [83]. Als Begleitmedikation erhielten etwa 46 % (n = 760) der Betroffenen Protonenpumpenhemmer [83]. Zu beachten ist ein möglicher Selektionsbias, wobei die Patient*innen 51 deutschen Krankenhäusern enstammten [83].

Zusatzinformation E 7-6: Überblick zur Wirksamkeit und Sicherheit bis 2023 (allgemein)

Ergänzend betrachtet wurde ein Evidenzbericht des NICE aus 2019 (AMSTAR-II high; n = 1 RCT (COMPASS, n = 9 152 vs. n = 9 1 26 Betroffene)) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (2 x 2,5 mg / Tag) und ASS gegenüber ASS in der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Betroffenen mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAD) (Zulassung in Europa in 2018; Tabelle 24); sowie separate Evidenztabellen) [116]. Die COMPASS Studie wurde, laut Bericht, auf Grund der Überlegenheit der Intervention vorzeitig beendet – nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Monaten [116].

Der Bericht untersuchte auch einen indirekten Vergleich zwischen Rivaroxaban + ASS und Ticagrelor (2 x 60 mg / Tag) + ASS; hierfür wurde eine ergänzende RCT eingeschlossen (PEGASUS) und nach der Bucher Methode ein indirekter Vergleich berechnet (u. a. kombinierter Endpunkt (Schllaganfall, 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, s. u.) [116]. Es wurden zudem Subgruppenanalysen berichtet; für Betroffene mit PAD, chronischer Herzinsuffizienz sowie eingeschränkter Nierenfunktion, da diese Komorbiditäten häufig sind bei Patient*innen mit chronischer KHK [116].

- Der NICE Evidenzbericht aus 2019 gibt als klinische Pfade (bei CAD) zu den Empfehlungen des NICE zudem Verweise auf weitere Evidenzberichte und Patient*innengruppen an:
    - Die Empfehlungen varrieren für die akute Phase der Erkrankung sowie das Langzeitmanagment.
    - Für die akute Phase erfolgt i.d.R. die Empfehlung für eine duale Therapie, gefolgt von einer Monotherapie mit ASS in geringer Dosis.
    - Herzinfarkt (kardiale Rehabilitation und weiterer Herzinfarkt), CG172
        - DAPT für bis zu 12 Monate (ASS + weiteren Thrombozytenaggregationshemmer), gefolgt von einer Monotherapie mit ASS (Clopidogrel, wenn ASS kontraindiziert ist oder eine Hypersensitivität gegenüber ASS besteht)
        - Ticagrelor 2 x 60 mg / Tag + ASS bei Betroffenen, die bereits einen Herzinfarkt 1-2 Jahre vor einem erneuten Herzinfarkt (akutes Ereignis) erlitten haben
    - Stabile Angina (Management), CG126
        - ASS Monotherapie
    - Akutes und Langzeitmanagement
        - Instabile Angina und NSTEMI (frühes Management), CG94
            - ASS Monotherapie (Clopidogrel bei Hypersensitivität)
        - Ticagrelor 90 mg + ASS (TA236)
        - Prasugrel + ASS (TA182)
        - Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag + ASS (TA335)
            - gefolgt von

- Ticagrelor 2 x 60 mg / Tag + ASS (TA420)
- Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag + ASS

Limitationen

Die Reviewergruppe des NICE stimmte bei der Bewertung der eingeschlossenen Studien mit denen der Hersteller überein, dass es sich um Studien hoher methodischer Qualität handelt, mit einem geringen Risk-of-Bias (Risk-of-Bias) [116]. Für die COMPASS Studie allein werden keine klinischen Bedenken angeführt [116]. Da es sich um Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit handelt und Subgruppen betrachtet wurden, die häufig sind, ist die Übertragbarkeit auf die reale Population sehr wahrscheinlich (Direktheit, hohe Präzision) [116]. Da es sich für den direkten Vergleich nur um eine Studie handelt, ist von Konsistenz auszugehen (hohe Aussagesicherheit der Evidenz, Tabelle 24). Als Limitationen für den indirekten Vergleich (Ticagrelor (2 x 60 mg / Tag) + ASS vs. Rivaroxaban (2 x 2,5 mg / Tag) + ASS) werden fehlende Daten aus der PEGASUS Studie beschrieben („some missing data"), unterschiedliche Definitionen des Endpunktes Blutungen und zudem Heterogenität bei den Einschlusskriterien der Studien (z. B. PEGASUS: Betroffene mit vorherigem Herzinfarkt, COMPASS Herzinfarkt in der Historie bei etwa 62 % der Betroffenen) (eingeschränkte Aussagesicherheit der Evidenz) [116].

Tabelle 24: Wirksamkeit/ Sicherheit Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag + ASS vs. ASS (nach [116])

betrachtete Ereignisse	COMPASS Studie	KHK und PAD	KHK und HF	KHK und PRF
primäre Ereignisse				
kombinierter Endpunkt* Inzidenz n (%) Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI) HR (95% KI)	376 (4,1) vs. 496 (5,4) 2,18 (1,97; 2,41) vs. 2,88 (2,64; 3,15) HR 0,76 (0,66; 0,86) p < 0,001	94 (5,7) vs. 138 (8,4) 3,06 (2,47; 3,75) vs. 4,55 (3,83; 5,38) HR 0,67 (0,52; 0,87) p = 0,00262	105 (5,5) vs. 151 (7,9) 3,12 (2,55; 3,78) vs. 4,60 (3,89; 5,39) HR 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002	119 (6,5) vs. 165 (8,8) 3,42 (2,84; 4,10) vs. 4,71 (4,02; 5,48) HR 0,73 (0,57; 0,92) p = 0,007
Blutungen** Inzidenz n (%) Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI) HR (95% KI)	288 (3,1) vs. 170 (1,9) 1,67 (1,48; 1,87) vs. 0,98 (0,84; 1,14) HR 1,70 (1,40; 2,05) p < 0,001	52 (3,1) vs. 36 (2,2) 1,70 (1,27; 2,23) vs. 1,17 (0,82; 1,62) HR 1,43 (0,93; 2,19) p = 0,09819	49 (2,6) vs. 36 (1,9) 1,46 (1,08; 1,92) vs. 1,08 (0,76; 1,50) HR 1,35 (0,87; 2,07) p = 0,17489	75 (4,1) vs. 55 (2,9) 2,17 (1,71; 2,72) vs. 1,55 (1,16; 2,01) HR 1,41 (1,00; 2,00) p = 0,05058
kardiovaskulärer Tod Inzidenz n (%) Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI) HR (95% KI)	160 (1,7) vs. 203 (2,2) 0,91 (0,77; 1,06) vs. 1,16 (1,00; 1,33) HR 0,78 (0,64; 0,96) p = 0,02	-	-	-
Herzinfarkt Inzidenz n (%) Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI) HR (95% KI)	178 (1,9) vs. 205 (2,2) 1,02 (0,87; 1,18) vs. 1,18 (1,03; 1,36) HR 0,86 (0,70; 1,05) p = 0,14	-	-	-
Schlaganfall Inzidenz n (%) Inzidenzrate (pro 100 PJ (95% KI) HR (95% KI)	83 (0,9) vs. 142 (1,6) 0,47 (0,38; 0,59) vs. 0,82 (0,69; 0,96) HR 0,58 (0,44; 0,76) p < 0,001	-	-	-

*kombinierter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder Herzinfarkt (Einzelkomponenten hier nur berichtet für die Hauptpopulation der COMPASS Studie))

**„major bleeding", ISTH Kriterien

betrachtete Ereignisse	COMPASS Studie	KHK und PAD	KHK und HF	KHK und PRF

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, PJ = Patient*innenjahre

COMPASS Studie (primäre Analyse (n = 9 152 vs. n = 9 126 Betroffene) sowie betrachtete Subgruppen: KHK = koronare Herzkrankheit, PAD = periphere arterielle Verschlusskrankheit (n = 1 656 vs. 1 641), HF = Herzinsuffizienz (n = 1 909 vs. 1 912), PRF = Betroffene mit verringerter Nierenfunktion (n = 1 824 vs. n = 1 873)), (hohe Aussagesicherheit der Evidenz)

Zunächst zurückgestellt wurden die Publikationen zu Primärstudien, die ebenfalls in den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten enthalten sind (COMPASS-PCI, COMMANDER HF) [112–115,117] sowie eine Studie zum Vergleich von Ticagrelor und ASS gegenüber ASS bei CABG [117].

Ergänzende Zusatzinformation

Im Rahmen der Recherche wurden die folgenden Artikel bzw. Zufallsfunde identifiziert, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. dennoch von Interesse sein könnten – Zhou et al. 2023 [118] (prospektive kontrollierte Studie, Rivaroxaban vs. Enoxaparin, ACS, akute Phase), Debasu et al. 2023 [119] (Übersichtsarbeit zu Rivaroxaban + ASS gegenüber ASS); Dawson et al. 2022 [120] (European Stroke Organisation Guideline und dazugehörige Evidenzberichte zur Arzneimitteltherapie nach ischämischem Schlaganfall, Sekundärprävention, u.a. BP, Lipidsenkung, (duale) Thrombozytenaggregationshemmung, Antikoagulation), Kamran et al. 2021 [100] (SR, orale Thrombozytenaggregationshemmertherapie, nach ACS, Übersicht der Evidenz aus internationalen Leitlinien), NICE Empfehlungen 2021 [121,122] (DOAC Dipstick, Andexanet alpha als Antidot), Darmon et al. 2020 [123] (Register, Patient*innencharakteristika für die Eignung einer zusätzlichen Therapie mit Rivaroxaban in geringer Dosis), Lopes et al. 2020/2019 [124,125] (Netzwerkmetaanalyse, antithrombotische Therapieregime (n = 4: VKA + DAPT, VKA + $P2Y_{12}$-Hemmer, NOAC + DAPT, **NOAC + $P2Y_{12}$-Hemmer)**, Vorhofflimmern, bei PCI), Darius 2020 [126] (Überblicks- und Lernartikel, antithrombotischen Therapie bei ACS und AF), Weitz et al. 2020 [127] (Übersichtsarbeit, Pfade einer dualen Therapie, Gefäßschutz bei artherosklerotischen Erkrankungen), Witkowski et al. 2019 [128] (Übersichtsarbeit, nicht-Vitamin-K-Antagonisten bei koronarer oder peripherer Arterosklerose), Solo et al. 2019 [129] (Netzwerkmetaanalyse, antithrombotische Therapie nach CABG). Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen und nicht separat bewertet und aufbereitet.

Empfehlung 7-7 Tripeltherapie (orale Antikoagulation + 2 Thrombozytenaggregationshemmer; in Bezug auf die Dosierung sowie Therapiedauer)

Anzumerken ist, dass im Rahmen der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 eine große Anzahl an Übersichtsarbeiten ermittelt wurde, welche die Frage zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Triple-Therapie gegenüber einer dualen Therapie intensiv untersuchten. Insbesondere wurden Patient*innen mit Vorhofflimmern, (nach) akutem Koronarsyndrom und einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) (Patient*innen unter hohem kardiovaskulärem bzw. ischämischen Risiko) betrachtet. Häufig wurden Netzwerkmetaanalysen vorgenommen. Aufgrund der großen Anzahl an Publikationen, welche parallele Fragestellungen betrachteten und dem Fokus der Diskussion im Rahmen der NVL 2023 auf die Dosierung und Therapiedauer, wurden diese große Anzahl an Publikationen nicht näher betrachtet und zurückgestellt.

Zur Dosierung und Therapiedauer einer Tripeltherapie ist die Sichung der Studien sowie deren Studiendauer von Relevanz, ergänzt um die klinische Einschätzung bzw., falls ersichtlich aus Übersichtsarbeiten, die epidemiologische Verbreitung der Therapie sowie der (akuten) Phase der Erkrankung. Im Rahmen der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 wurde der Fokus auf systematische Übersichtsarbeiten gelegt, falls vorhanden, und erst in einem zweiten Schritt die Analyse der Einzelstudien in Betracht gezogen.

Die dritte Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ergab 17 Arbeiten (E 7-6 und E 7-7), welche zur Diskussion bzw. für die Aktualisierung der Hintergrundtexte aufbereitet und zur Verfügung gestellt wurden – darunter für die Empfehlung 7-7 sechs Arbeiten [86,130–134], davon zwei systematische Übersichtsarbeiten [130,131] sowie eine Übersicht zu internationalen Leitlinienempfehlungen [86] (s. Anhang), zwei Publikationen aus RCT [132,133] und eine Information einer Kohortenstudie für den potentiellen Hintergrundtext zu Trends in der Verordnung bei Betroffenen mit Vorhofflimmern und PCI (Korea, 2021) [134].

Zudem ermittelt wurden für die Empfehlung 7-6 vier Arbeiten [108–111] für die Fragestellung der Therapiedauer (siehe unter 7-6) und sechs Arbeiten aus der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023) [112–117] für die Hintergrundtextaktualsierung (vgl. separate Evidenztabellen) sowie eine Arbeit (SR) [85], welche auch für den Kontext der Empfehlung 7-5 (zweite Aktualisierungsrecherche 2023) als ergänzende Arbeit zu Patient*innen mit hohem Risiko für Blutungen eingeschlossen wurde (siehe unter 7-5).

Die Ergebnisse der Recherche in Bezug auf Empfehlun 7-7 sind nachfolgend zusammengefasst (Details vgl. separate Evidenztabellen).

Ergebnisszusammenfassung zur Therapiedauer

Die beiden eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten aus 2019 untersuchten:

- eine kurzzeitige Tripeltherapie (TT ≤ 6 Wochen) mit einem oralen Antikoagulanz (OAK, zumeist Warfarin) gegenüber einer längeren Dauer der TT von sechs bis 12 Monaten bei Patient*innen, die eine PCI erhielten (AMSTAR-II moderate; 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 CAD 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 (HI), Schlaganfall, Stentthrombosen und Blutungen, die durch HI induzierte Thrombolysen einhergehen, bei gesenkten Raten des kombinierten Endpunktes (MACE) sowie kardialer und Gesamtmortalität sowie Blutungen (moderate Evidenzsicherheit (+++-), Tabelle 25), 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 [130];
- 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 (AMSTAR-II critically low; s. Anhang) [131].

Die ergänzend betrachteten Publikationen aus RCT berichteten:

- einen Vergleich einer dualen Therapie mit Dabigatran (DT, 2 x 110 mg / Tag oder 2 x 150 mg / Tag) zusätzlich zu einem P2Y12-Hemmer (Clopidogrel oder Ticagrelor) gegenüber einer Tripeltherapie (TT, Warfarin + P2Y12-Hemmer + ASS), wobei die Sekundäranalyse der Studie auf Zeiträume vor dem 30. Tag nach einer PCI bei Vorhofflimmern (kritischer Zeitraum für, insbesondere, Blutungsereignisse) sowie nach dem 30. Tag (durchschnittlich 14 Monate) fokussierte (RE-DUAL PCI – Ergebnisse wurden zuerst in 2016 publiziert, wobei eine DT gegenüber der TT mit statistisch signifikant geringeren Blutungsereignissen einherging bei Nichtunterlegenheit in Bezug auf Tod oder thromboembolische Ereignisse oder ungeplante Revaskularisation (Daten hier nicht gezeigt)) – in der Publikation aus 2021 (n = 2 725 Patient*innen) schlussfolgern die Autor*innen, dass in der frühen Phase (**bis 30 Tage nach PCI**) beide Dosierungen von Dabigatran in der DT zu einer klinisch relevanten Reduktion des Blutungsrisikos gegenüber der TT führten (Tabelle 26), bei numerisch nicht gesteigerten thromboembolischen Ereignissen oder ungeplanter Revaskularisation in der Dosierung von Dabigatran 2 x 150 mg / Tag in der DT; diese Ergebnisse spiegeln sich in den Analysen **zum Zeitpunkt 90 Tage nach PCI** für Patient*innen mit eingesetztem DES (Stent neuerer Generation, n = 2 251 Betroffene (83 %), mediane Nachbeobachtung 12,9 Monate) genauso wieder sowie in den **Gesamtanalysen nach dem 30. Tag (durchschnittlich 14 Monate) nach PCI**, hierbei allerdings statistisch signifikant nur für die geringere Dabigatrandosierung (2 x 110 mg in der DT) [133];
- einen Vergleich einer dualen Therapie mit Rivaroxaban (+ ein Thrombozytenaggregationshemmer) gegenüber einer dualen Therapie eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA + ASS) nach einer initialen Tripeltherapie oder dualen Therapie von Rivaroxaban und $P2Y_{12}$-Hemmer als Subgruppenanalyse einer RCT (PIONEER AF-PCI – Ergebnisse wurden zuerst in 2015/2016 publiziert, wobei eine DT mit Rivaroxaban + P2Y12-Hemmer gegenüber einer TT mit VKA das Risiko einer Wiedereinweisung ins Krankenhaus reduzierte, bei Betroffenen mit Vorhofflimmern nach PCI (Daten hier nicht gezeigt)) – in der Publikation aus 2019 (n = 906 Betroffene, mittleres Alter 71 Jahre, etwa 25 % weiblichen Geschlechts) schlussfolgerten die Autor*innen, dass, nach dem Absetzen einer der Thrombozytenaggregationshemmer, die duale Therapiestrategie mit Rivaroxaban (ASS oder Clopidogrel) gegenüber der dualen Strategie mit VKA weiterhin die Rate an Wiedereinweisungen ins Krankenhaus durch Blutungen sowie kardiovaskulär bedingte Ereignisse senkte (Tabelle 27), unter dem Vorbehalt, dass die Subgruppenanalysen ohne präspezifizierte Fallzahlschätzung möglicherweise mit Unsicherheiten behaftet sind [132].

Qualitätsbewertung

Shah et al. 2019 schlossen drei RCT ein und geben für diese ein geringes Risiko für Verzerrungen an, und ergänzen die hohe Qualität der Studien (Risk-of-Bias) [130]. Es werden signifikante, statistische Heterogenitäten angegeben,

die in Sensitivitätsanalysen keinen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse der Primäranalysen aufwiesen (statistische Konsistenz) [130]. Unterschiedliche Typen der eingesetzten Stens sowie unterschiedliche P2Y12-Hemmer, bei hohem Anteil an Clopidogrel (96,5-100 %) werden angegeben (partielle Indirektheit) [130]. Zudem wird angegeben, das zumeist Warfarin als orales Antikoagulanz untersucht wurde, weshalb die Übertragbarkeit auf die neuen direkten oralen Antikoagulanzien eingeschränkt ist (eingeschränkte Übertragbarkeit, Indirektheit) [130]. Unter Berücksichtigung der Limitationen (partielle Indirektheit und partielle Inkonsitenz durch eingeschränkte Übertragbarkeit) lässt sich eine moderate Evidenzsicherheit (+++-) ableiten (Ergebniszusammenfassung Tabelle 25).

Peterson et al. 2021 berichteten aus einer Sekundäranalyse der RE-DUAL PCI Studie, deren Methodik und primären Ergebnisse in 2016 und 2017 publiziert wurden (vor dem Zeitraum der Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023) [133]. In der Risk-of-Bias Bewertung wurde eine Domäne auf Grund der fehlenden Verblindung (offenes Design) mit einem hoher Risiko bewertet sowie eine weitere mit einem unklaren Risiko, da es sich zwar um ein offenes Design handelt, aber nicht eindeutig hervorgeht, ob die Endpunkterhebung versucht wurde neutral vorzunehmen; ein unabhängiges, verblindetes, klinisches Endpunktkommittee wird angegeben; alle weiteren Domänen wurden mit einem geringen Risiko klassifiziert (Risk-of-Bias) [133]. Die Autor*innen geben an, dass multiple Vergleiche nach der Primäranalyse durchgeführt wurden, die teilweise nicht präspezifiziert waren und für die Landmarkanalysen keine Fallzahlschätzung vorlag (möglicherweise nicht ausreichend gepowert) (eingeschränkte Präzision, schwerwiegende Mängel) [133]. (geringe Aussagesicherheit)

Kerneis et al. 2019 berichteten aus einer Subgruppenanalyse der PIONEER AF-PCI Studie, deren Methodik und primäre Ergebnisse in 2015 und 2016 publiziert wurden (vor dem Zeitraum der Aktualisierungsrecherche der NVL in 2023; Ergebnisse der Primärpublikation enthalten in Shah et al. 2019 [130]) [132]. In der Risk-of-Bias Bewertung wurde eine Domäne auf Grund der fehlenden Verblindung (offenes Design) mit einem hoher Risiko bewertet sowie eine weitere mit einem unklaren Risiko, da eine mögliche, verblindete Endpunkterfassung nicht beschrieben ist; alle weiteren Domänen wurden mit einem geringen Risiko klassifiziert (Risk-of-Bias) [132]. Die Autor*innen geben an, dass die Subgruppenanalysen durch fehlende zuvor festgelegte Fallzahlschätzung möglicherweise mit Unsicherheiten behaftet sind („underpowered“) (eingeschränkte Präzision, schwerwiegende Mängel) [132]. Zudem angegeben ist, dass die Analysen unter der Annahme erfolgten, dass die Betroffenen adhärent zur Therapie sind sowie die frühe initiale Phase nach der PCI (Phase unter hohem Risiko für Ereignisse) nicht in die Analyse einbezogen wurde [132]. (geringe Aussagesicherheit)

Tabelle 25: kurzzeitige (≤ 6 Wochen) vs. langzeitige (6-12 Monate) Tripeltherapie mit einem Antikoagulanz nach PCI (nach [130])

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (TT ≤ 6 Wochen vs. TT 6-12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
MACE	RR 0,69 (0,50; 0,96), p = 0,031 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,60 (0,41; 0,89), p = 0,01 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,01 (0,54; 1,88), p = 0,97
Mortalität (kardial)	RR 0,62 (0,43; 0,91), p = 0,014 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,62 (0,41; 0,92), p = 0,02 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 0,67 (0,27; 1,67), p = 0,39
Mortalität (gesamt)	RR 0,55 (0,32; 0,97), p = 0,040 Sensitivitätsanalysen waren nicht statistisch signifikant, wiesen aber einen starken Trend hinsichtlich der Bevorzugung der kurzzeitigen TT (≤ 6 Wochen) auf (Daten nicht gezeigt)
Herzinfarkt	RR 0,64 (0,32; 1,30), p = 0,222 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,56 (0,26; 1,21), p = 0,14 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,26 (0,23; 6,90), p = 0,78
Schlaganfall	RR 0,913 (0,43; 1,93), p = 0,811 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,81 (0,30; 2,16), p = 0,67 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,07 (0,33; 3,41), p = 0,90
Stentthrombose	RR 0,64 (0,24; 1,72), p = 0,383 Subgruppenanalysen mit ähnlichen Ergebnissen für 6/12 Monate (Daten nicht gezeigt)
Blutungen („TIMI major bleeding“)	RR 1,10 (0,70; 1,72), p = 0,664

betrachteter Endpunkt	Effektschätzer (TT ≤ 6 Wochen vs. TT 6-12 Monate) Relatives Risiko (RR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
	TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,91 (0,47; 1,77), p = 0,80 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 1,28 (0,70; 2,35), p = 0,412
Blutungen (allgemein)	RR 0,77 (0,67; 0,89), p < 0,001 TT ≤ 6 Wochen vs. 12 Monate: RR 0,60 (0,48; 0,75), p < 0,001 TT ≤ 6 Wochen vs. 6 Monate: RR 0,91 (0,76; 1,09), p = 0,34

n = 3 Studien (n = 1 883 Patient*innen); (WOEST, ISAR-TRIPLE, PIONEER-AF-PCI), moderate Evidenzsicherheit (+++-)

MACE = kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall), TIMI = „thrombolysis in myocardial infarction", TT = Tripeltherapie mit einem oralen Antikoagulanz (OAC, zumeist Warfarin)

die Autor*innen geben im Rahmen der Einleitung und Diskussion an, dass eine Indikation zur oralen Antikoagulation zusätzlich zur antithrombozytären Therapie bei etwa 5 – 10 % der Betroffenen unter PCI notwendig ist und dass eine Kombinationstherapie (antithrombozytär und antikoagulativ) mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht

Tabelle 26: Sekundäranalysen zur duale Therapie mit Dabigatran vs. Tripeltherapie mit Warfarin nach PCI bei Vorhofflimmern (RE-DUAL PCI nach [133])

betrachteter Endpunkt	bis 30 Tage nach PCI n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT	90 Tage nach PCI (Betroffene mit DES) n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT	> 30 Tage nach PCI (durchschnittlich 14 Monate) n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT
Blutungen („major bleeding" + klinisch relevante „nonmajor bleeding")	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 981 vs. 981 40 (4,1) vs. 86 (8,8) HR 0,45 (0,31; 0,66) p < 0,0001 ARD – 4,7	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 804 vs. 826 55 (6,8) vs. 135 (16,3) HR 0,40 (0,29; 0,54) p < 0,0001	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 912 vs. 867 111 (11,9) vs. 178 (20,3) HR 0,55 (0,43; 0,69) p < 0,0001 ARD – 8,4
	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 763 vs. 764 29 (3,8) vs. 61 (8,0) HR 0,46 (0,30; 0,72) p = 0,0006 ARD – 4,2	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 621 vs. 638 56 (9,0) vs. 100 (15,7) HR 0,54 (0,39; 0,75) p = 0,0003	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 721 vs. 679 125 (17,1) vs. 135 (19,6) HR 0,82 (0,65; 1,05) p = 0,12 ARD – 2,5
kombinierter Endpunkt (aus Tod und thromboembolischen Ereignissen oder ungeplanter Revaskularisation)	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 981 vs. 981 28 (2,9) vs. 20 (2,0) HR 1,39 (0,79; 2,47) p = 0,26 ARD 0,9	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 804 vs. 826 37 (4,6) vs. 30 (3,6) HR 1,26 (0,78; 2,04) p = 0,34	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 912 vs. 867 121 (12,7) vs. 111 (11,7) HR 1,09 (0,84; 1,40) p = 0,53 ARD 1
	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 763 vs. 764 12 (1,6) vs. 17 (2,2) HR 0,70 (0,33; 1,46) p = 0,34 ARD – 0,6	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 621 vs. 638 24 (3,9) vs. 25 (3,9) HR 0,97 (0,55; 1,70) p = 0,92	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 721 vs. 679 78 (10,4) vs. 81 (11,0) HR 0,94 (0,69; 1,28) p = 0,67 ARD – 0,6
klinischer Nutzen („net clinical benefit")	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 981 vs. 981 66 (6,7) vs. n = 100 (10,2) HR 0,65 (0,47; 0,88)	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 804 vs. 826 10,7 % vs. 18,5 % HR 0,55 (0,42; 0,72) p < 0,0001	DT mit 2 x 110 mg Dabigatran gesamt (n) 912 vs. 867 196 (21,5) vs. 249 (28,7) HR 0,70 (0,58; 0,85) p = 0,0002

betrachteter Endpunkt	bis 30 Tage nach PCI n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT	90 Tage nach PCI (Betroffene mit DES) n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT	> 30 Tage nach PCI (durchschnittlich 14 Monate) n (%), HR (95 % KI) DT vs. TT
	p = 0,0062 ARD – 3,5		ARD – 7,2
	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 763 vs. 764 41 (5,4) vs. 74 (9,7) HR 0,54 (0,37; 0,79) p = 0,0015 ARD – 4,3	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 621 vs. 638 12,2 % vs. 18,2 % HR 0,64 (0,48; 0,86) p = 0,0025	DT mit 2 x 150 mg Dabigatran gesamt (n) 721 vs. 679 181 (25,1) vs. 185 (27,2) HR 0,88 (0,72; 1,08) p = 0,22 ARD – 2,1

Sekundäranalyse 2021: RE-DUAL PCI (n = 2 725 Patient*innen); geringe Aussagesicherheit
DT = Dabigatran (2 x 110 mg oder 2 x 150 mg / Tag) + $P2Y_{12}$-Hemmer (Clopidogrel oder Ticagrelor)
TT = Warfarin + $P2Y_{12}$-Hemmer + ASS
ARD = absolute Risikodifferenz, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall

Tabelle 27: Wiedereinweisungen ins Krankenhaus für unterschiedliche duale Therapiestrategien mit Rivaroxaban vs. Vitamin-K-Antagonisten nach initialer Therapiephase (PIONEER AF-PCI nach [132])

betrachteter Vergleich (DT)	Effektschätzer Folgetherapie (DT) (gesamt)	Effektschätzer Folgetherapie (DT) (1 Monat DAPT)	Effektschätzer Folgetherapie (DT) (6 Monate DAPT)
Rivaroxaban + ASS oder $P2Y_{12}$-Hemmer vs. VKA + ASS	124 (20,3) vs. 87 (29,6) 34,1 Ereignisse pro 100 PJ vs. 50,8 Ereignisse pro 100 PJ HR 0,65 (0,45; 0,93) p = 0,008	69 vs. 49 39,8 Ereignisse pro 100 PJ vs. 60,6 Ereignisse pro 100 PJ HR 0,62 (0,37; 1,02) p = 0,010	55 vs. 38 29,0 Ereignisse pro 100 PJ vs. 42,0 Ereignisse pro 100 PJ HR 0,74 (0,46; 1,17) p = 0,21
Rivaroxaban + ASS vs. VKA + ASS	HR 0,68 (0,44; 1,05) p = 0,026	43 vs. 49 (numerisch)	21 vs. 38 (numerisch)
Rivaroxaban + $P2Y_{12}$-Hemmer vs. VKA + ASS	HR 0,62 (0,41; 0,93) p < 0,001	HR 0,44 (0,24; 0,83) p < 0,001	34 vs. 38 (numerisch)

Subgruppenanalyse 2019: PIONEER AF-PCI (DT nach initialer Therapiephase: n = 906 Patient*innen; n = 359 (50,6 %) Rivaroxaban 15 mg + $P2Y_{12}$-Hemmer (zumeist Clopidogrel), n = 357 (50,4 %) Rivaroxaban 15 mg + ASS, n = 361 (51,1 %) VKA + ASS)); ASS in geringer Dosis
betrachteter Endpunkt: Wiedereinweisung ins Krankenhaus auf Grund von Blutungen oder kardiovaskulären Ereignissen
Effektschätzer: n (%), Ereignisse (n) pro 100 Patient*innenjahre (PJ), Hazard Ratio (HR) (95 % Konfidenzintervall (KI))
geringe Aussagesicherheit
DAPT = duale antithrombozytäre Therapie (präspezifiziert; Betroffene mit präspezifizierter DAPT von 12 Monaten wurden aus den Analysen ausgeschlossen), DT = duale Therapie, PJ = Patient*innenjahre, VKA = Vitamin-K-Antagonist
initiale Therapiestrategie:
(1) Rivaroxaban 15 mg / Tag + P2Y12-Hemmer
(2) Rivaroxaban 2,5 mg / Tag + DAPT für 1, 6, 12 Monate
(3) Standard VKA + DAPT für 1, 6, 12 Monate
Folgetherapie (DT):
(1) Rivaroxaban 15 mg / Tag + P2Y12-Hemmer über 12 Monate
(2) Rivaroxaban 15 mg / Tag + ASS für 1, 6 Monate
(3) VKA + ASS für 1, 6 Monate

Kontext zu Verordnungsdaten

Ein weiterer Zufallsfund einer retrospektiven Querschnittsstudie aus Korea (2021) untersuchte Trends in der antithromboembolischen und antikoagulativen Therapie zwischen 2013 und 2018, wobei Patient*innen mit Vorhofflimmern, die mittels PCI behandelt wurden, in der periprozeduralen Therapiezeit betrachtet wurden (n = 27 594 Betroffene gesamt – n = 3 913 in 2013 zu n = 5 075 in 2018; mittleres Alter 69,4 Jahre in 2013 vs. 71,3 Jahre in 2018, p < 0,001; koronarer Stent in 2013 86 % (n = 3 380) vs. in 2018 87,3 % (n = 4 432); CHA2DS2-VASc scores ≥2 in 2013 bei 89 %, in 2018 bei 91 %; HAS-BLED scores ≥3 in 2013 bei 80 %, in 2018 bei 85 %) [134]. Die Autor*innen

geben zudem an, dass die Prävalenz einer Komorbidität wie Dyslipidämie, chronische Herzinsuffizienz sowie Nieren- oder Leberkrankheit signifikant anstieg (jeweils p < 0,001) sowie die Prävalenz von Herzinfarkt, intrakranialen sowie gastrointestinalen Blutungen über die Jahre bei den Betroffenen abnahm [134].

Betroffene mit hohem Risiko für systemische Thromboembolien (n = 3 486 in 2013 vs. n = 4 641 in 2018) erhielten am häufigsten eine duale, antithrombozytäre Therapie (DAPT; 71 % (n = 2 489) in 2013 vs. 49 % (n = 2 254) in 2018, p < 0,001); in 2018 gefolgt von einer Tripeltherapie mit NOAK (TT 1 % (n = 38) in 2013 vs. 41 % (n = 1 904) in 2018, p < 0,001), die einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (in 2013 noch bei 25 %) [134]. Betroffene mit einem hohen Blutungsrisiko (n = 3 132 in 2013 vs. n = 4 310 in 2018) erhielten am häufigsten eine DAPT (70 % (n = 2 207) in 2013 vs. 48 % (n = 2 091) in 2018, p < 0,001); in 2018 gefolgt von einer TT mit NOAK (1 % (n = 36) in 2013 vs. 41 % (n = 1 778) in 2018, p < 0,001), die ebenfalls einen starken Zuwachs über die Zeit aufweist, bei sinkender TT mit Warfarin (in 2013 noch bei 26 %) [134].

Einflussfaktoren für die Bevorzugung einer dualen Therapie (DAPT) gegenüber einer TT waren hier: weibliches Geschlecht, PAD, Herzinfarkt, Dyslipidämien, Nierenkrankheit sowie intrakraniale Blutungen in der Anamnese, wobei letztere den stärksten Effektschätzer aufwiesen (OR 0,375 (95 % KI 0,170; 0,827)) [134]. 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 [134]. Es wird angegeben, dass Clopidogrel unter den $P2Y_{12}$-Hemmern die häufigste Wahl war, bei steigenden Verordnungen von Ticagrelor über die Zeit (Daten nicht gezeigt, Supplement verfügbar) sowie unter den NOAK Rivaroxaban und Apixaban am häufigsten verordnet wurden (Supplement) [134]. Zusätzlich zur steigenden Verordnung von NOAC über die Zeit, geben die Autor*innen an, dass die Patient*innen in 2018 am häufigsten NOAK in reduzierter Dosis erhielten (in 2013: n = 23 (57 %) vs. in 2018: n = 1 744 (81 %), p < 0,001 gegenüber der regulären Dosis: in 2013: n = 17 (42 %) vs. in 2018: n = 398 (19 %)) [134].

Zusatzinformation

Im Rahmen der Recherche wurden die folgenden Artikel bzw. Zufallsfunde identifiziert, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, aber ggf. dennoch von Interesse sein könnten – Pufulete et al. 2019/2022 [103,104] (Kohortenstudie, Blutungsrisiko bei Patient*innen unter dualer oder Tripeltherapie, ADAPTT, UK). Diese Arbeiten wurden ausgeschlossen und nicht separat bewertet und aufbereitet.

Anhang

Zusammenfassung der Evidenz – Thrombozytenaggregation (S2e-LL DEGAM, 2023)

Die Version 2021-06 der S2e Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Registernummer 053-041), deren Gültigkeit bis April 2024 verlängert wurde, umfasst u. a. fünf Evidenzberichte zu unterschiedlichen Fragestellungen (s. fortfolgende Zusammenfassung) [64].

Zur Fragestellung ob „die Gabe von Clopidogrel allein an Stelle von ASS oder zusammen mit ASS (duale Plättchenhemmung – DAPT) Vorteile vor ASS allein zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls“ hat, wurde für die S2e-Leitlinie der DEGAM ein Evidenzbericht erstellt (Recherche in Medline und den Cochrane Datenbanken in 2013, 2015 sowie 2018) [64,135]. Insgesamt eingeschlossen wurden dabei 63 Arbeiten – darunter u. a. 29 Metaanalysen sowie 25 RCT zu DAPT vs. ASS (n = 257 250 Patient*innen, Studiendauer zwischen 1 Monat und 3,6 Jahren) und weitere Arbeiten, welche u. a. eine duale Therapie untersuchten, wobei unterschiedliche Indikationen berichtet werden (z. B. Patient*innen mit Vorhofflimmern, untersucht: ASS, Clopidogrel, Warfarin bzw. Phenprocoumon) [135]. Der Bericht liefert auf rund 78 Seiten eine Kurzzusammenfassung zur Interpretation der Ergebnisse sowie die betrachteten Inhalte als Extraktion in Evidenztabellen, ergänzt um die ausgeschlossenen Volltextzitate [135].

Die S2e Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass Clopidogrel in der Sekundärprävention des ischämischen bzw. embolischen Hirninsults für den Regelfall keine Rolle spielt [135]. Es wird Bezug darauf genommen, dass bei Unverträglichkeit von ASS der Einsatz diskutiert werden kann, in Analogie zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) [135]. Für eine duale Plättchenhemmung in der Akutphase nach ischämischem Insult schlussfolgert die S2e Leitlinie, dass sich Hinweise auf einen möglichen Nutzen ergeben, wenn diese über begrenzte Zeit

eingesetzt wird [135]. Diskussionspunkte hierbei sind die Übertragbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die Studienpopulation sowie die Dauer der Therapie nach akutem Ereignis unter Berücksichtigung der Sicherheitsparameter [135].

Zur Fragestellung der Dauer einer „Kombination von ASS und Clopidogrel nach Implantation eines drug eluting stents“ wurde für die S2e-Leitlinie der DEGAM ebenfalls ein Evidenzbericht erstellt (Recherche in Medline und den Cochrane Datenbanken in 2013, 2015 sowie 2018) [64,136]. Hier eingeschlossen wurden 68 Arbeiten – darunter 47 systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen aus 17 RCT (n = 63 874 Patient*innen [136]. Der Bericht nimmt Bezug zu zwei Fragestellungen, welche durch die Arbeiten untersucht wurden: (1) ob die Verlängerung einer dualen Plättchenhemmung (DAPT) über 12 Monate hinaus vorteilhaft ist sowie (2) ob eine Verkürzung der DAPT nach DES bei stabiler KHK auf weniger als 12 Monate erfolgen kann [136]. Der Bericht liefert auf rund 67 Seiten eine Kurzzusammenfassung zur Interpretation der Ergebnisse sowie die betrachteten Inhalte als Extraktion in Evidenztabellen, ergänzt um die ausgeschlossenen Volltextzitate [136].

Die S2e Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass eine duale Plättchenhemmung (DAPT) mit ASS und Clopidogrel nach beschichtetem Stent mindestens über drei und möglichst über sechs Monate, aber i. d. R. nicht über 12 Monate durchgeführt werden sollte (soweit vom individuellen Blutungsrisiko vertretbar) [136]. Bei aktutem Koronarsyndrom (ACS) empfiehlt die S2e Leitlinie Ticagrelor [136]. Nach Dilatation einer In-Stent-Thrombose wird eine Verlängerung der dualen Plättchenhemmung auf 24 Monate erwogen (kann-Empfehlung) [136].

Zwei Evidenzberichte der S2e Leitlinie widmen sich Prasugrel sowie Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom, wobei zu Ticagrelor zudem Vorteile in anderen Indikationen untersucht wurden [64,137,138]. Ergänzend nimmt ein weiterer Evidenzbericht Stellung zur Tripletherapie nach akutem Koronarsyndrom (ACS) bei gleichzeitiger Notwendigkeit einer Antikoagulation, wobei auch betrachtet wurde, ob das Risikoprofil (u. a. Blutungsrisiko) durch die Minimierung der Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe erreicht werden kann [64,139]. Auch hier erfolgten systematische Recherchen in Medline und den Cochrane Datenbanken (in 2023, 2015 sowie 2018), wobei 39 Arbeiten zu Prasugrel (inkl. Berichten des IQWIG), 61 Arbeiten zu Ticagrelor sowie 11 Arbeiten zur Tripletherapie (unter Berücksichtigung von Kohorten- oder Registerstudien) eingeschlossen wurden [137–139].

Die S2e Leitlinie schlussfolgert, dass Prasugrel in der Wirksamkeit maximal einen leichten Vorteil gegenüber Clopidogrel hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte aufweist, bei einem erhöhten Blutungsrisiko sowie einer Zunahme kolorektaler Tumore [137]. Bei akutem Koronarsyndrom erfolgt durch die S2e Leitlinie eine Negativempfehlung für Prasugrel [137]. Für Ticagrelor fasst die S2e Leitlinie zusammen, dass dieser Wirkstoff in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom gegenüber Clopidogrel statistisch signifikante sowie klinisch relevante Vorteile hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte aufweist, bei ähnlichem Blutungsrisiko [138]. Ein Einsatz von Ticagrelor über 12 Monate nach akutem Koronarsyndrom wird empfohlen, bei Unverträglichkeit alternativ Clopidogrel (in Kombination mit ASS über vier bis 12 Wochen) [138]. Ein längerer Einsatz von Ticagrelor (>12 Monate) gilt laut der S2e Leitlinie als zum Zeitpunkt der Recherche nicht untersucht [138]. Eine Tripletherapie sollte nach der S2e Leitlinie nach einer koronaren Katheterintervention, falls notwendig, möglichst kurz erfolgen (nach unbeschichtetem Stent vier Wochen, nach beschichtetem Stent drei Monate) und danach im Sinne einer Risikominimierung, insbesondere des Blutungsrisikos, nur mit Clopidogrel und Phenprocoumon bzw. Warfarin fortgeführt werden [139].

Ergänzend berücksichtigten die Autor*innen der S2e Leitlinie in 2021 zwei weitere Studien, welche in den Recherchen nicht enthalten waren (Dauer der Thrombozytenaggregation bei antikoagulierten Patient*innen, Costa et al. Lancet 2017 sowie Palmerini et al. Eur Heart J 2017 (vgl. S. 4) [139]. Diese Arbeiten führten zur Modifikation der Empfehlungen hinsichtlich Patient*innen mit stabiler KHK (Verkürzung der Gabe von Clopidogrel auf 6 Monate bei hohem sowie auf 1-3 Monate bei sehr hohem Blutungsrisiko) sowie Patient*innen nach akutem Koronarsyndrom (Verkürzung der Gabe von ASS auf vier Wochen sowie Clopidogrel auf sechs Monate) [139].

Die genauen Zitationen sind den Berichten entsprechend zu entnehmen, welche ergänzend zu den Leitliniendokumenten auf der Seite der AWMF verfügbar sind (Register-Nr. 053-041; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041).

Kontext zu internationalen Leitlinien

Empfehlung 7-5

Eine Arbeit, die internationale Leitlinienempfehlungen verglich (2020, [86]) und unter der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ermittelt wurde (vgl. separate Evidenztabellen), 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) [86]. Auch eine PCI mit komplexer Technik wird als Kriterium für eine länger als sechs Monate dauernder DAPT angeführt (CCS, ESC), da dies als Effektmodifizierer/Einflussfaktor ermittelt wurde [86].

Bei Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko empfehlen alle Leitlinien eine mögliche Reduktion auf ***drei Monate*** der DAPT (kann Empfehlung), wobei die ESC auch eine ***Dauer von einem Monat*** empfiehlt, wenn Sicherheitsbedenken bestehen (basierend auf zwei RCT ohne Vergleich der Dauer) [86].

Alle betrachteten Leitlinien empfehlen zudem eine ***12 monatige DAPT f***ür Patient*innen mit ACS unter PCI (starke Empfehlung), die bei hohem Blutungsrisko auf sechs Monate verkürzt werden kann (explorative Annahmen aus RCT mit gemischter Population) [86].

Eine ***DAPT > 12 Monate*** wird für ausgewählte Pateint*innen mit geringerem Blutungsrisiko als thrombotischen Risiko empfohlen (CCS bis 3 Jahre, ESC > 12 Monate) [86]. Nach 12 Monaten wird von der CCS Ticagrelor 60 mg zweimal täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich bevorzugt (n = 2 RCT), bei vorangegangem Herzinfarkt von der ESC zudem Ticagrelor (60 mg, 2 x täglich) oder Prasugrel (n = 1 RCT, n = 1 MA) [86].

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) [86].

Die Arbeit ergänzt, dass die ESC/EACTS bei kardialer Revaskularisation zudem die zusätzliche Gabe von Rivaroxaban (2,5 mg, 2 x täglich) zu ASS + Clopidogrel bei Patient*innen mit ACS ohne TIA oder Schlaganfall in der Historie und hohem ischämischen Risiko sowie geringem Blutungsrisiko empfiehlt, mit einem geringen Empfehlungsgrad (n = 1 RCT) [86] – dazu siehe auch unter Empfehlung 7-6.

Die Empfehlung der Ergänzung eines $P2Y_{12}$-Hemmers oder Rivaroxaban (2,5 mg, 2 x täglich) zusätzlich zu ASS bei hohem oder moderaten ischämischen Risiko wird als kann-Empfehlung zudem in der ESC Leitlinie zum chronischen Koronarsyndrom in 2019 gegeben (n = 1 RCT) [86].

Der Artikel regt an, dass ein internationales Kommitee dabei helfen könnte, die Empfehlungen zur Therapiedauer häufiger zu aktualisieren und Ressourcen zu schonen, in dem doppelte Arbeit vermieden wird [86].

Empfehlung 7-6

Marquis-Gravel et al. 2020 beschreiben, basierend auf internationalen Leitlinienempfehlungen, dass personalisierte Strategien zur antithrombozytären Therapie entwickelt wurden, wenn bei Vorhofflimmern und PCI zusätzlich ein orales Antikoagulanz (OAK) indiziert ist (Tabelle 28) [86]. Zur Strategie bei initialer Tripeltherapie (TT) siehe auch Empfehlung 7-7 (Tabelle 28, [86]).

Empfehlung 7-7

Eine Arbeit, die internationale Leitlinienempfehlungen verglich (2020, [86]) und unter der dritten Aktualisierungsrecherche der NVL 2023 ermittelt wurde (vgl. separate Evidenztabellen), berichtet, dass die Leitlinien allgemein für Patient*innen mit Vorhofflimmern (AF), behandelt mit einer PCI, bei einer Indikation zu einer oralen Antikoagulation (OAK) eine Strategie mit einer fortschreitenden Reduktion der antithrombotischen Therapieintensität empfehlen – einen initialen 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) [86].

Die Leitlinien variieren in den Empfehlungen zur Dauer der einzelnen Zeiträume (Tabelle 28), u. a. auf Grund der betrachteten Population, individueller Therapieregime sowie des Zeitraums der Veröffentlichung – dynamische Entwicklung durch aktuelle Publikationen der betrachteten RCT [86]. Benannt werden als Quellen die folgenden Studien:

- Gibson et al. NEJM 2016 (Rivaroxaban, PIONEER-AF-PCI), Cannon et al. NEJM 2017 (Dabigatran, RE-DUAL-PCI), Dewilde et al. Lancet 2013 (Clopidogrel, WOEST), Fiedler et al. J Am Coll Cardiol 2015 (Clopidogrel, ISAR-TRIPLE), Lopes et al. NEJM 2019 (Apixaban, AUGUST), Vranckx et al. Lancet 2019 (Edoxaban, ENTRUST-AF PCI),

- mit der Limitation, dass u. a. einzelne betrachtete Vergleiche eine ungenügende statistische Power für die thromboembolischen Endpunkte aufweisen, Patient*innen mit hohem Blutungsrisiko ausgeschlossen wurden, die im klinischen Versorgungsalltag eine relevante Population darstellen [86].

Tabelle 28: Antithromboembolische Therapiestrategien bei Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) nach PCI (nach [86])

	Leitlinien der CCS 2018 (Thrombozytenaggregationshemmer; Vorhofflimmern)	**AHA/ACC/HRS 2014 (bei Vorhofflimmern)**	**ESC 2017 (duale antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzkrankheit)**
initiale Tripeltherapie (TT)			
Dauer der TT	kein hohes thromboembolisches Risiko 1 Tag hohes thromboembolisches Risiko 1 Tag – 6 Monate	Standard: DT (OAK + $P2Y_{12}$-Hemmer) wenn TT bis zu 4-6 Wochen	Blutungsrisiko überwiegt das ischämische Risiko 1 Tag – 1 Monat ischämisches Risiko = Blutungsrisiko 1 Monat ischämisches Risiko überwiegt das Blutungsrisiko 1 – 6 Monate
Regime der TT	ASS (81 mg / Tag) + Clopidogrel 75 mg / Tag + OAK (Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag, oder Warfarin)	ASS + Clopidogrel 75 mg / Tag + OAK	ASS 75 – 100 mg / Tag + Clopidogrel 75 mg / Tag + OAK
Folgezeitraum einer dualen Therapie (DT)			
Dauer der DT	kein hohes thromboembolisches Risiko 3-12 Monate hohes thromboembolisches Risiko bis zu 12 Monate nach PCI	nicht spezifiziert	bis zu 12 Monate nach PCI
Regime der DT	Clopidogrel 75 mg / Tag + OAK (Warfarin, oder Rivaroxaban 15 mg / Tag*, oder Dabigatran 2 x 110 / Tag, oder Dabigatran 2 x 150 mg / Tag)	Clopidogrel, oder Ticagrelor + VKA alternativ Clopidogrel + Rivaroxaban 15 mg, oder Dabigatran 2 x 150 mg** / Tag	ASS 75 – 100 mg / Tag, oder Clopidogrel 75 mg / Tag + OAK
Langzeittherapie (> 12 Monate nach PCI)			
	OAK (Monotherapie für die meisten Betroffenen) Standarddosierung für die Schlaganfallprävention OAK + ASS, oder $P2Y_{12}$-Hemmer bei hohem thromboembolischen Risiko und geringem Blutungsrisiko	nicht spezifiziert	OAK (Monotherapy für die meisten Betroffenen)

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society, DT = duale Therapie, PCI = perkutane koronare Intervention, ESC = European Society of Cardiology, OAK = orales ANtikoagulanz TT = Tripeltherapie, VKA = Vitamin-K-Antagonist

*DT mit Rivaroxaban 10 mg / Tag bei Nierenkrankheit

**Dabigatran 2 x 110 mg / Tag sind in den Vereinigten Staten von Amerika (USA) nicht zugelassen

Eine eingeschlossene Übersichtsarbeit (2019) [131], die systematisch 76 Arbeiten ermittelte, darunter acht Leitlinien, 18 Metaanalysen, 35 RCT und 16 Beobachtungsstudien berichtet die Inhalte qualitativ und schlussfolgert im Rahmen eines Expert*innenkonsens zu Patient*innen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und PCI:

- Leitlinienempfehlungen seien nach der Arbeit einig in der möglichst kurzen Dauer einer Tripeltherapie (TT), die abhängt vom ischämischen gegenüber dem Blutungsrisiko (1 Monat TT gefolgt von einer dualen Therapie (DT) oder eine DT allein für bis zu 12 Monate),
- wobei eine Verlängerung der TT auf 3-6 Monate bei ACS mit mittlerem bis geringem Blutungsrisiko möglich sei;
- bei geringem ischämischen Risiko erscheint eine Monotherapie mit oralen Antikoagulantien (OAK) 12 Monaten nach PCI sinnvoll, wobei angegeben wird, dass bei den meisten Patient*innen, die OAK benötigen, die antithrombozytäre Therapie sicher nach 12 Monaten abgesetzt werden kann;
- Clopidogrel wird als bevorzugter $P2Y_{12}$-Hemmer empfohlen,
- neue orale Antikoagulantien (NOAC) bevorzugt gegenüber VKA in DT sowie TT, wobei geringere Dosierungen einen Vorteil abzeichnen [131].

Einleitend beschrieben wird in dieser Arbeit, dass etwa 15 % der Patient*innen mit Vorhofflimmern (AF) in der Anamnese einen Herzinfarkt aufweisen, etwa 5 bis 15 % einen Steneinsatz benötigen und etwa 18 bis 47 % eine koronare Herzkrankheit aufweisen, was auf einen zukünftigen Bedarf einer PCI sowie eine längerfristige Therapie mit OAK hindeutet [131]. Diese Arbeit wurde nur als ergänzender Hinweis zur Verfügung gestellt, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Methodik nicht ausreichend beschrieben und die Qualitätsanforderungen nicht hinreichend erfüllt werden, insbesondere in Bezug auf die Konsensfindung (Berichtsqualität: AMSTAR-II critically low) [131].

Literaturübersicht

Tabelle 29: Evidenzübersicht Thrombozytenaggregationshemmer

Thema	Evidenz	Kommentar
Epidemiologie	Qualitätsbericht 2021 zu den Disease-Management-Progammen Nordrhein (Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR) Autor*innen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi): Dr. Sabine Groos, MPH; Dipl. Psych. Jens Kretschmann, MPH; Arne Weber, MPH; Dr. Bernd Hagen (www.zi-dmp.de)	wichtige Inhalte sind u. a., die erreichten auswertbaren Qualitätsziele mit quantitativen Vorgaben (z. B. Betablocker-Verordnungen bei Betroffenen mit neu aufgetretenem Herzinfarkt; die aktuell verordnete niedrige, mittlere oder hohe Statindosis; die leitliniengerechte Statin-Verordnung) zudem wichtig, die Abhägigkeit der Verordnungsquoten von relevanten Faktoren wie Geschlecht und Alter sowie von Begleiterkrankungen zusätzlich zu einer KHK, die häufig sind bei Patient*innen mit KHK (z. B. eine arterielle Hypertonie oder eine Fettstoffwechselstörung)
Kapitel 7.1 Thrombozytenaggregationshemmer	Evidenzgrundlage der NVL Chronische KHK Version 5.0 Evidenzaktualisierung von 2017/18 bis Mai 2023 bzw. S2e-Leitlinie Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer, Einsatz in der Hausarztpraxis (Gültigkeit Ende 2021 bis zum April 2024 verlängert) - https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041	priorisiert Empfehlungen: (s. u.)
	Evidenzreport aus der S2e-LL Therapie mit Clopidogrel allein oder + ASS (duale Therapie) zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, (Quellen: Cochrane, Medline): bis Januar 2018 n = 63 Arbeiten	In Bezug auf den Stellenwert ▪ 7-3 von Clopidogrel vs. ASS in der Monotherapie

Thema	Evidenz	Kommentar
	NVL Chronische KHK – Version 5.0 enthielt eine systematische Übersichtsarbeit bis November 2017 (n = 1 IQWIG Bericht) (Anhang 8.1.1): ▪ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen. Abschlussbericht. Auftrag A04-01A. Version 1.0. 2006 [ci-ted: 2011 Okt 17].	**Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der NVL Recherche 2018 durchgeführt: In der Zusammenfassung (S. 57) in diesem Dokument sind die Ergebnisse kurz dargestellt, welche in den Evidenzberichten der DEGAM aufbereitet wurden. Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche der NVL (s. dort).
	Evidenzreport aus der S2e-LL Therapie mit Clopidogrel allein oder + ASS (duale Therapie) zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, (Quellen: Cochrane, Medline): bis Januar 2018 n = 63 Arbeiten; Therapie mit Prasugrel (Quellen: Cochrane, Medline): Bis Januar 2018 n = 39 Arbeiten (inkl. IQWIG Berichte); zur Therapie mit Ticagrelor (Quellen: Cochrene, Medline): bis Januar 2018 n = 61 Arbeiten; zudem wurden zur Dauer der Kombinationstherapie (ASS + Clopidogrel) nach invasivem Verfahren (Stent) bis Januar 2018 n = 68 Arbeiten identifiziert) (dabei werden n = 17 RCT aus insgesamt n = 47 SR angegeben) NVL Chronische KHK – Version 5.0 enthielt drei Recherchen bis Juli bzw. November 2017 (Anhang 8.1.4 bis Anhang 8.1.6) (Quellen: strukturierte Suche: n = 2 zu Clopidogrel + ASS (n = 1 IQWIG Bericht, n = 1 NICE Evidenzbericht, beide nach akutem Koronarsyndrom)) sowie n = 10 RCT zu Ticagrelor + ASS nach akutem Koronarsyndrom) und n = 6 RCT (n = 3 zu Prasugrel + ASS nach elektiver PCI) sowie n = 3 RCT (Prasugrel + ASS nach akutem Koronarsyndrom): ▪ 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; 39:9-14. (Metaanalyse) ▪ Cosmi B, Rubboli A, Castelvetri C, et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Da-tabase Syst Rev 2001;(4):CD002133. DOI: 10.1002/14651858.CD002133. (Metaanalyse) ▪ Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Random-ized compari-son of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. Circulation 2001;104(5):539-43. ▪ Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of the safe-ty 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). Cir-culation 2000;102(6):624-9. ▪ 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. Circula-tion 2000;101(6):590-3.	In Bezug auf die Therapiedauer: ▪ 7-5 duale Therapie nach invasiven Verfahren (zwei Thrombozytenaggregationshemmer) **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der NVL Recherche 2018 durchgeführt: in Bezug auf die Therapiedauer kann zudem die Evidenzgrundlage der S2e-LL der DEGAM für die Diskussion Verwendung finden (s. dort) In der Zusammenfassung (S. 57) in diesem Dokument sind die Ergebnisse kurz dargestellt, welche in den Evidenzberichten der DEGAM aufbereitet wurden. Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche der NVL (s. dort). ▪ im strukturiert ermittelten IQWIG Bericht aus dem Jahr 2023 findet sich aus der Diskussion hierzu zudem: in Bezug auf die Studiendauer, die beim Einschluss der Studien berücksichtigt wurde: Das Risiko für ein Rezidivereignis nach ACS ist im 1. Jahr sehr hoch (9 bis 10 %), wobei die meisten Rezidivereignisse in den ersten 3 Monaten nach ACS auftreten (DEGAM S2e-Leitlinie 2019) URL: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-041.html). Daher wurden Studien mit einer Mindestdauer von 3 Monaten eingeschlossen.

Thema	Evidenz	Kommentar
	▪ Wiviott SD. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thieno-pyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary inter-vention: results of the Joint Uti-lization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. Circula-tion 2005;111(25):3366-73. ▪ Trenk D. 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. ▪ Isshiki T. Prasugrel, a third-generation P2Y12 receptor antagonist, in patients with coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary inter-vention. Circ J 2014;78(12):2926-34. (PRASFIT-Elective) Literatur ergänzend (aktualisiert): ▪ die strukturierte Recherche zur NVL Chronische KHK lieferte n = 1 zu Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom vom 22.02.2023 – Rapid Report (IQWIG, A21-41) https://www.iqwig.de/download/a21-41_clopidogrel-prasugrel-und-ticagrelor-beim-akuten-koronarsyndrom_rapid-report_v1-0.pdf	
	Evidenzreport aus der S2e-LL Triple-Therapie nach akutem Koronarsyndrom (ACS), (Quellen: Cochrane, Medline): bis Januar 2018 n = 11 systematische Übersichtsarbeiten mit angegebenem hohen Risiko für systematische Fehler (Bias) – Diskussion auf Basis von 4 Studien; auf ausstehende Studienergebnisse wird hingewiesen NVL Chronische KHK – Version 5.0 enthielt eine Recherche bis Mai 2018 (Anhang 8.1.7) (Einschluss: n = 1 SR (zu n = 9 Kohortenstudien sowie n = 2 RCT (WOEST und PIONEER AF-PCI)), n = 3 RCT (ergänzend: RE-DUAL-PCI), auf eine Bewertung und Extraktion der älteren SR wurde auf Grund von Redundanz verzichtet); auf ausstehende Studien wird hingewiesen: ▪ Agarwal N. Safety and Efficacy of Dual Versus Triple Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Inter-vention. The American journal of medicine 2017; 130(11):1280–9. (Metaanalyse) ▪ Cannon CP. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. The New England journal of medicine 2017; 377(16):1513–24. (RE-DUAL PCI) ▪ Gibson CM. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. The New England journal of medicine 2016; 375(25):2423–34. (PIONEER AF-PCI) ▪ Dewilde WJ. 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 (London, England) 2013; 381(9872):1107–15. (WOEST)	In Bezug auf die Therapiedauer: ▪ 7-6 duale Therapie nach invasiven Verfahren (orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregation) ▪ 7-7 Tripeltherapie (orale Antikoagulation + 2 Thrombozytenaggregationshemmer) In Bezug auf die Dosierung ▪ 7-7 Tripeltherapie (orale Antikoagulation + 2 Thrombozytenaggregationshemmer) **Fazit:** für die Version 7.0 der NVL Chronische KHK wird eine Aktualisierungsrecherche auf Basis der NVL Recherche 2018 durchgeführt: In der Zusammenfassung (S. 57) in diesem Dokument sind die Ergebnisse kurz dargestellt, welche in den Evidenzberichten der DEGAM aufbereitet wurden. Ergänzt werden die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche der NVL (s. dort).

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte zur CCTA [1] ... 4
Tabelle 2: Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit der CCTA gegenüber diagnostischen Strategien ohne CCTA [1] ... 5
Tabelle 3: Ergebnisübersicht Statine (hohe vs. mittlerer (RR) bzw. mittlere vs. hohe Dosis (HR)) nach [9] 10
Tabelle 4: Sicherheitsprofil der Statine vs. Placebo (nach [9]) ... 10
Tabelle 5: Ergebnisübersicht zielwertgesteuerte Therapie vs. feste Hochdosisstatintherapie (nach [22])13
Tabelle 6: Einsatz einer lipidsenkenden Therapie und Zielwerte, Dänemark (nach [25]) ... 13
Tabelle 7: Erfolsscore für das Erreichen vereinbarter Zielwerte, Irland (nach [24]) ... 14
Tabelle 8: Beobachtete Ereignisse in Jahr 1 sowie assoziierte Variablen, ESC (nach [23]) ... 15
Tabelle 9: Ergebnisse Ezetimib + Statin vs. Statin allein, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [26]) ... 16
Tabelle 10: Ergebnisse PCSK9 vs. Ezetimib + Statin, Sekundär- bzw. Tertiärprävention, SR (nach [27]) 17
Tabelle 11: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention), SR 2023 (nach [37]) ... 18
Tabelle 12: Wirksamkeit und Sicherheit Bempedoinsäure vs. Placebo (Primär- und Sekundärprävention, Betroffene unter hohem Risiko), SR 2023 (nach [38]) ... 19
Tabelle 13: Sicherheitsparameter aus einer offenen, verlängerten Betrachtung nach 78 Wochen (nach [45]) ... 19
Tabelle 14: Statine hoch vs. Statine niedrig-moderat (RCT bis Dezember 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention) ... 22
Tabelle 15: Statine zielwertgesteuert vs. Statine in fester Dosis (RCT bis 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention) ... 26
Tabelle 16: Bempedoinsäure bei max. verträglicher Statintherapie (RCT bis 2021; AkdÄ [6]; Sekundärprävention) ... 29
Tabelle 17: Evidenzübersicht Lipidsenker ... 32
Tabelle 18: Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie ($P2Y_{12}$ vs. ASS) (nach [66])41
Tabelle 19: Wirksamkeit/ Sicherheit der Monotherapie nach dualer Therapie (Clopidogrel vs. ASS) (nach [65]) ... 41
Tabelle 20: Wirksamkeit/ Sicherheit der Langzeit-Monotherapie (P2Y12 vs. ASS) (nach [67]) ... 42
Tabelle 21: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes Blutungsrisiko (DAPT 1-3 vs. 6-12 Monate) (nach [85]) ... 45
Tabelle 22: Dauer duale Therapie nach PCI, hohes ischämisches Risiko (DAPT >12 vs. 6-12 Monate) (nach [76]) ... 45
Tabelle 23: DAPT (≤ 6 Wochen vs. ≥ 3 Monate) nach PCI oder bei ACS und OAK-Indikation (nach [108]) ... 49
Tabelle 24: Wirksamkeit/ Sicherheit Rivaroxaban 2 x 2,5 mg / Tag + ASS vs. ASS (nach [116]) ... 51
Tabelle 25: kurzzeitige (≤ 6 Wochen) vs. langzeitige (6-12 Monate) Tripeltherapie mit einem Antikoagulanz nach PCI (nach [130]) ... 54
Tabelle 26: Sekundäranalysen zur duale Therapie mit Dabigatran vs. Tripeltherapie mit Warfarin nach PCI bei Vorhofflimmern (RE-DUAL PCI nach [133]) ... 55
Tabelle 27: Wiedereinweisungen ins Krankenhaus für unterschiedliche duale Therapiestrategien mit Rivaroxaban vs. Vitamin-K-Antagonisten nach initialer Therapiephase (PIONEER AF-PCI nach [132]) ... 56
Tabelle 28: Antithromboembolische Therapiestrategien bei Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) nach PCI (nach [86]) ... 60

Tabelle 29: Evidenzübersicht Thrombozytenaggregationshemmer 61

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Computertomografie-Koronarangiografie mit oder ohne funktionelle Beurteilung zur Diagnose einer chronischen koronaren Herzkrankheit. Abschlussbericht. Projekt: D22-01. Version 1.1. 2023 (IQWiG-Berichte; 1570) [cited: 2023-07-03]. https://www.iqwig.de/projekte/d22-01.html.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Leitlinienreport, 5. Auflage. Version 1. 2019 [cited: 2019-04-11]. DOI: 10.6101/AZQ/000441. http://doi.org/10.6101/AZQ/000441.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000491. http://doi.org/10.6101/AZQ/000491.
4. Rolf A, Schmermund A, Hell MM, et al. Qualitätskriterien für die Erbringung kardialer CT-Leistungen. Kardiologie 2023; 17(2):81–94. DOI: 10.1007/s12181-023-00599-z.
5. Sieren MM, Maintz D, Gutberlet M, et al. Status der kardiovaskulären Bildgebung in Deutschland: Strukturierte Datenerhebung auf Basis des nationalen Zertifizierungsprogramms, des ESCR-Registers und einer Umfrage unter Radiologen. Rofo 2022; 194(2):181–91. DOI: 10.1055/a-1554-9236. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34384112.
6. 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.
7. 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.
8. Chehrevar M, Vafa RG, Rahmani M, et al. Effects of High- or Moderate-intensity Rosuvastatin on 1-year Major Adverse Cardiovascular Events Post-percutaneous Coronary Intervention. Interv Cardiol 2022; 17:e20. DOI: 10.15420/icr.2022.13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36890806.
9. 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.
10. Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and Safety of Lipid-Lowering Drugs of Different Intensity on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Pharmacol 2021; 12:713007. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34744709. http://www.epistemonikos.org/documents/c566650cca368b206632ac46b906850117b4c41e.
11. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: Systematic review and network meta-analysis. BMJ 2022; 376:e067731. DOI: 10.1136/bmj-2021-067731. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35331984.
12. Ishii J, Kashiwabara K, Ozaki Y, et al. Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2022; 29(10):1458–74. DOI: 10.5551/jat.63229. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34880156.
13. Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): A randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022; 400(10349):380–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35863366.
14. Natsuaki M, Morimoto T, Iimuro S, et al. Thrombotic Risk Stratification and Intensive Statin Therapy for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease - Insights From the REAL-CAD Study. Circ J 2022; 86(9):1416–27. DOI: 10.1253/circj.CJ-22-0315. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35934778.
15. Park J-I, Lee S-J, Hong B-K, et al. Efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy in patients after percutaneous coronary intervention: A post-hoc analysis of the RACING trial. EClinicalMedicine 2023; 58:101933. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101933. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37090440.
16. Kim JY, Choi J, Kim SG, et al. Relative contributions of statin intensity, achieved low-density lipoprotein cholesterol level, and statin therapy duration to cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: Population based cohort study. Cardiovasc Diabetol 2022; 21(1):28. DOI: 10.1186/s12933-022-01466-z. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35193571.
17. Kytö V, Rautava P, Tornio A. Initial statin dose after myocardial infarction and long-term cardiovascular outcomes. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2023; 9(2):156–64. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac064. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36385668.
18. Bea S, Oh I-S, Kim JH, et al. High-Intensity Statin Reduces the Risk of Mortality Among Chronic Liver Disease Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study. J Am Heart Assoc 2023; 12(8):e028310. DOI: 10.1161/JAHA.122.028310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37066797.
19. Jang YH, Choi KH, Song YB, et al. Effects of Statin Intensity on Long-term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg 2022; 114(5):1705–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.08.024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34555373.

20. Khatib R, Yeh EJ, Glowacki N, et al. Lipid-Lowering Therapy Utilization and Dosage Among Patients with Acute Coronary Syndrome Events: A Retrospective Cohort from 12 Community Hospitals. Clin Epidemiol 2023; 15:547–57. DOI: 10.2147/CLEP.S400903. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37168051.
21. Kaldal A, Tonstad S, Jortveit J. Long-term hospital-based secondary prevention of coronary artery disease: A randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord 2021; 21(1):600. DOI: 10.1186/s12872-021-02426-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34915839.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Sakuma M, Iimuro S, Shinozaki T, et al. Optimal target of LDL cholesterol level for statin treatment: Challenges to monotonic relationship with cardiovascular events. BMC Med 2022; 20(1):441. DOI: 10.1186/s12916-022-02633-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36372869.
29. Alsadat N, Hyun K, Boroumand F, et al. Achieving lipid targets within 12 months of an acute coronary syndrome: An observational analysis. Med J Aust 2022; 216(9):463–8. DOI: 10.5694/mja2.51442. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35236004.
30. Talic S, Marquina C, Zomer E, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in statin treated patients: Real-world evidence from Australia. Curr Probl Cardiol 2022; 47(7):101068. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101068. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34818528.
31. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ES, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322(18):1780–8. DOI: 10.1161/JAHA.118.010376. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31714986.
32. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med 2019; 380(11):1022–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30865796.
33. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis 2018; 277:195–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910030.
34. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8(7):e011662. DOI: 10.1161/JAHA.118.009778. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922146.
35. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol 2020; 27(6):593–603. DOI: 10.1177/2047487319864671. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31357887.
36. 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.
37. 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.
38. Krishna Mohan GV, Chenna VS, Tirumandyam 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.
39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: A network meta-analysis. Curr Med Res Opin 2022; 38(5):777–84. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049164. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35262430.

47. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2022; 80(14):1366–418. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36031461.

48. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Heart Assoc 2022; 11(18):e025551. DOI: 10.1161/JAHA.122.025551. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36073669.

49. Goit R, Saddik SE, Dawood SN, et al. Bempedoic Acid's Use as an Adjunct in Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review. Cureus 2022; 14(10):e29891. DOI: 10.7759/cureus.29891. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36348882.

50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Bempedoic acid with ezetimibe for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia [ID1515]. Committee Papers. 2021 [cited: 2023-07-05]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta694/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9082103582.

51. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Bempedoic acid with ezetimibe for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Technology appraisal guidance. 2021 [cited: 2023-07-05]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta694/resources/bempedoic-acid-with-ezetimibe-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-pdf-82609440519877.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A20-91. Version 1.0. 2021 (IQWiG-Berichte; 1031) [cited: 2023-07-05]. https://www.iqwig.de/projekte/a20-91.html.

53. Gunn LH, McKay AJ, Feng A, et al. Estimated cardiovascular benefits of bempedoic acid in patients with established cardiovascular disease. Atheroscler Plus 2022; 49:20–7. DOI: 10.1016/j.athplu.2022.05.003. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36644205.

54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014 (NICE Clinical Guideline; 181) [cited: 2017-07-12]. http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637.

55. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2005; 294(19):2437–45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287954.

56. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352(14):1425–35. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755765.

57. Lemos JA de, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292(11):1307–16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337732.

58. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: A double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376(9753):1658–69. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067805.

59. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J Med 2004; 350(15):1495–504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007110.

60. Im E, Cho Y-H, Suh Y, et al. High-intensity Statin Treatments in Clinically Stable Patients on Aspirin Monotherapy 12 Months After Drug-eluting Stent Implantation: A Randomized Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2018; 71(6):423–31. DOI: 10.1016/j.rec.2017.06.008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716428.

61. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med 2020; 382(1):9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738483.

62. 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.

63. Kawada-Watanabe E, Ogawa H, Koyanagi R, et al. Rationale, design features, and baseline characteristics: The Heart Institute of Japan-PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome (HIJ-PROPER). J Cardiol 2017; 69(3):536–41. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.05.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349705.

64. 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.

65. 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.

66. Gragnano 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. Marques GL, Albuquerque AM, Romaniello G, et al. Antithrombotic regimens for the prevention of major adverse cardiac events in chronic coronary syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Frontiers in cardiovascular medicine 2023; 10:1040936. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac309. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37089879.

73. Blin P, Dureau-Pournin C, Jové J, et al. Secondary prevention of acute coronary syndrome with antiplatelet agents in real life: A high-dimensional propensity score matched cohort study in the French National claims database. MethodsX 2020; 7:100796. DOI: 10.1016/j.mex.2020.100796. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322541.

74. Lee CH, Franchi F, Angiolillo DJ. Clopidogrel drug interactions: A review of the evidence and clinical implications. Expert opinion on drug metabolism & toxicology 2020; 16(11):1079–96. DOI: 10.1080/17425255.2020.1814254. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32835535.

75. Gelbenegger G, Erari-Canyurt U, Grafeneder J, et al. Optimal duration and combination of antiplatelet therapies following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. Vascular pharmacology 2021; 138:106858. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106858. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33753284.

76. 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).

77. 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).

78. Yamamoto K, Watanabe H, Morimoto T, et al. Clopidogrel Monotherapy After 1-Month DAPT in Patients With High Bleeding Risk or Complex PCI. JACC. Asia 2023; 3(1):31–46. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.09.011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36873770.

79. Yamamoto K, Watanabe H, Morimoto T, et al. Clopidogrel Monotherapy After 1-Month Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Diabetes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. JACC. Cardiovascular interventions 2023; 16(1):19–31. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.09.053. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36599584.

80. 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 cardiology 2022; 7(4):407–17. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.5244. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35234821.

81. Yamamoto K, Watanabe H, Morimoto T, et al. Very Short Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients Who Underwent Complex Percutaneous Coronary Intervention: Insight From the STOPDAPT-2 Trial. Circulation. Cardiovascular interventions 2021; 14(5):e010384. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010384. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34003662.

82. Lee Y-J, Cho JY, Yun KH, et al. Impact of one-month DAPT followed by aspirin monotherapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention according to clinical presentation: A post hoc analysis of the randomised One-Month DAPT trial. EuroIntervention journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2022; 18(6):471–81. DOI: 10.4244/EIJ-D-22-00135. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35470799.

83. 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.

84. Han J, Zhang Y, Shi X, et al. Efficacy and Safety of Prolonged Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndrome Patients. Global heart 2023; 18(1):11. DOI: 10.5334/gh.1185. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37228657.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. Berenson AM, Hawken TN, Fort DG, et al. Clopidogrel resistance is common in patients undergoing vascular and coronary interventions. Vascular 2023; 31(1):58–63. DOI: 10.1177/17085381211059394. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34978232.

91. Lin X, Wang S, Wang L, et al. Aspirin Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovascular drugs and therapy 2022; 36(2):271–8. DOI: 10.1007/s10557-021-07145-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33570686.

92. Millesimo M, Elia E, Marengo G, et al. Antithrombotic Strategy in Secondary Prevention for High-Risk Patients with Previous Acute Coronary Syndrome: Overlap between the PEGASUS Eligibility and the COMPASS Eligibility in a Large Multicenter Registry. American journal of cardiovascular drugs drugs, devices, and other interventions 2023; 23(1):77–87. DOI: 10.1007/s40256-022-00554-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36316613.

93. Avram R, So D, Iturriaga E, et al. Patient Onboarding and Engagement to Build a Digital Study After Enrollment in a Clinical Trial (TAILOR-PCI Digital Study): Intervention Study. JMIR formative research 2022; 6(6):e34080. DOI: 10.2196/34080. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35699977.

94. D'Ascenzo F, Filippo O de, Angelini F, et al. Duration and kind of dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome patients: A network meta-analysis. Minerva cardiology and angiology 2022. DOI: 10.23736/S2724-5683.22.06038-0. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35332750.

95. Graham CA, Tan MK, Chew DP, et al. Use and outcomes of dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease: Insights from the Canadian Observational Antiplatelet Study (COAPT). Heart and vessels 2022; 37(8):1291–8. DOI: 10.1007/s00380-022-02029-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35089380.

96. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2022; 2(2):CD008834. DOI: 10.1002/14651858.CD008834.pub4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35224730.

97. Palmerini T, Bruno AG, Gasparini M, et al. Reduced Mortality With Antiplatelet Therapy Deescalation After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. Circulation. Cardiovascular interventions 2022; 15(11):906–14. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36378738.

98. 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. European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy 2022; 8(5):492–502. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab068. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34459481.

99. 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 (London, England) 2021; 397(10283):1470–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00533-X. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33865495.

100. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. JAMA 2021; 325(15):1545–55. DOI: 10.1001/jama.2021.0716. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33877270.

101. 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 (Clinical research ed.) 2021; 373:n1332. DOI: 10.1136/bmj.n1332. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34135011.

102. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, et al. Best duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: An updated network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of community hospital internal medicine perspectives 2019; 9(1):9–17. DOI: 10.1080/20009666.2018.1562853. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788068.

103. Pufulete M, Harris J, Sterne JA, et al. Comprehensive ascertainment of bleeding in patients prescribed different combinations of dual antiplatelet therapy (DAPT) and triple therapy (TT) in the UK: Study protocol for three population-based cohort studies emulating 'target trials' (the ADAPTT Study). BMJ open 2019; 9(6):e029388. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31167875.

104. Pufulete M, Harris J, Pouwels K, et al. Real-world bleeding in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) and prescribed different combinations of dual antiplatelet therapy (DAPT) in England: A population-based cohort study emulating a 'target trial'. Open Heart 2022; 9(2). DOI: 10.1136/openhrt-2022-001999. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35961692.

105. Pugliese F, Arasaratnam P, Moellenberg M, et al. Short- vs. long-term dual antiplatelet therapy in secondary prevention for ischaemic stroke: A network metanalysis. European heart journal. Quality of care & clinical outcomes 2019; 5(4):298–309. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050716.

106. Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke 2019; 50(4):947–53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30852971.

107. Yin S-H-L, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: Systematic review and network meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.) 2019; 365:l2222. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253632.

108. 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.

109. 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(13):1220–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36137672.

110. Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, et al. Abbreviated Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk With or Without Oral Anticoagulant Therapy After Coronary Stenting: An Open-Label, Randomized, Controlled Trial. Circulation 2021; 144(15):1196–211. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056680. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34455849.

111. Frigoli E, Smits P, Vranckx P, et al. Design and rationale of the Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation With an Abbreviated Versus Standard DAPT Regimen (MASTER DAPT) Study. American heart journal 2019; 209:97–105. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.10.009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30703644.

112. Bainey KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). Circulation 2020; 141(14):1141–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32178526.

113. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2018; 391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132880.

114. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2018; 391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132879.

115. Greenberg B, Neaton JD, Anker SD, et al. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm: A Post Hoc Analysis of the COMMANDER HF Trial. JAMA cardiology 2019; 4(6):515–23. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.027. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31017637.

116. 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.

117. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 319(16):1677–86. DOI: 10.1001/jama.2013.281053. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710164.

118. Zhou S, Xiao Y, Zhou C, et al. Effect of Rivaroxaban vs Enoxaparin on Major Cardiac Adverse Events and Bleeding Risk in the Acute Phase of Acute Coronary Syndrome: The H-REPLACE Randomized Equivalence and Noninferiority Trial. JAMA network open 2023; 6(2):e2255709. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55709. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36763358.

119. Debasu Z, Kedir HM, Tadesse TA. Comparison of Aspirin and Rivaroxaban Plus Aspirin in the Management of Stable Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. International journal of general medicine 2022; 15:7201–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024469. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36118183.

120. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. European stroke journal 2022; 7(3):I–II. DOI: 10.1177/23969873221100032. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36082250.

121. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). DOAC Dipstick for detecting direct oral anticoagulants. Medtech innovation briefing [MIB248]. 2021 [cited: 2023-07-04]. www.nice.org.uk/guidance/mib248.

122. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban or rivaroxaban. Technology appraisal guidance [TA697]. 2021 [cited: 2023-07-04]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta697.

123. Darmon A, Elbez Y, Bhatt DL, et al. Clinical characteristics and outcomes of COMPASS eligible patients in France. An analysis from the REACH Registry. Annales de cardiologie et d'angeiologie 2020; 69(4):158–66. DOI: 10.1016/j.ancard.2020.07.002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32778388.

124. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. JAMA cardiology 2020; 5(5):582–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.6175. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32101251.

125. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA cardiology 2019; 4(8):747–55. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1880. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31215979.

126. Darius H. Antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom und Vorhofflimmern. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2020; 145(14):978–86. DOI: 10.1055/a-0955-3257. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32668469.

127. Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, et al. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. Thrombosis and haemostasis 2020; 120(8):1147–58. DOI: 10.1055/s-0040-1713376. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32594508.

128. Witkowski A, Barylski M, Filipiak KJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the treatment of coronary and peripheral atherosclerosis. Kardiologia polska 2019; 77(4):490–504. DOI: 10.5603/KP.a2019.0033. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30799544.

129. Solo K, Lavi S, Kabali C, et al. Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: Systematic review and network meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.) 2019; 367:l5476. DOI: 10.1136/bmj.l5476. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601578.

130. 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.

131. 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.

132. Kerneis M, Yee MK, Mehran R, et al. Novel Oral Anticoagulant Based Versus Vitamin K Antagonist Based Double Therapy Among Stented Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. Circulation. Cardiovascular interventions 2019; 12(11):e008160. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31707805.

133. Peterson BE, Bhatt DL, Gabriel Steg P, et al. Evaluation of Dual Versus Triple Therapy by Landmark Analysis in the RE-DUAL PCI Trial. JACC. Cardiovascular interventions 2021; 14(7):768–80. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.02.022. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33826497.

134. 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.

135. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport Clopidogrel zur Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls: Version 2019-08. 2019 [cited: 2023-07-24]. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041.

136. 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.

137. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport Prasugrel beim akuten koronaren Syndrom: Version 2019-08. 2019 [cited: 2023-07-24]. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041.

138. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Evidenzreport Ticagrelor beim akuten koronaren Syndrom: Version 2019-08. 2019 [cited: 2023-07-24]. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-041.

139. 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.

Versionsnummer: **7.0**

Erstveröffentlichung: **02/2006**

Überarbeitung von: **08/2024**

Nächste Überprüfung geplant: **08/2029**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online