

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-018-0258-1>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2018



CrossMark

F.-J. Neumann<sup>1</sup> · R. A. Byrne<sup>2</sup> · M. Gawaz<sup>3</sup> · H. M. Hoffmeister<sup>4</sup> · A. Schäfer<sup>5</sup> · D. Trenk<sup>1</sup> · S. Massberg<sup>6</sup> für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

<sup>1</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie II, Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad Krozingen, Bad Krozingen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, München, Deutschland

<sup>3</sup> Innere Medizin III – Kardiologie und Kreislauferkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin, Städtisches Klinikum Solingen, Solingen, Deutschland

<sup>5</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>6</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

## Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

### Einleitung

Die fokussierte Aktualisierung der Empfehlungen zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten koronarer Herzkrankheit wurde von einer Arbeitsgruppe der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Zusammenarbeit mit Experten der „European Association for Cardiothoracic Surgery“ (EACTS) erarbeitet und im September 2017 auf dem Jahreskongress der ESC in Barcelona erstmals vorgestellt [1]. Empfehlungen zur DAPT bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit fanden sich zuvor in den ESC-Leitlinien zum Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) aus dem Jahr 2012, den Leitlinien zur stabilen koronaren Herzkrankheit aus dem Jahr 2013, den Leitlinien zum akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung aus dem Jahr 2015 sowie den ESC/EACTS-Leitlinien zur Myokardrevaskularisation aus dem Jahr 2014. Die Aktualisierung der Empfehlungen zur DAPT war dringend

geboten, um 2 Tendenzen Rechnung zu tragen: der Tendenz zur Verkürzung der DAPT-Dauer nach Implantation von Drug-eluting-Stents (DES) und der Tendenz zur Verlängerung als Teil der Sekundärprävention, insbesondere nach akutem Koronarsyndrom. Für beide Richtungen lagen neuere Studien vor, die es einzuordnen galt. So war es das Ziel der fokussierten Aktualisierung 2017 zur DAPT, diese neueren Studien in Bezug auf ihre Praxisrelevanz zu bewerten und die auf verschiedene Leitlinien verteilten Empfehlungen in einem übersichtlichen Dokument zusammenzufassen. Eine Übersicht der wichtigsten Neuerungen gibt **Abb. 1**.

### DAPT bei perkutaner Koronarintervention

#### Vorbehandlung

Eine effektive antithrombozytäre Therapie während perkutaner Koronarintervention (PCI) reduziert das Risiko periin-

terventioneller ischämischer Komplikationen [2]. Deshalb wird bei gesicherter Indikation zur Katheterintervention eine Vorbehandlung mit DAPT empfohlen.

Eine Metaanalyse hat die Daten aus randomisierten Studien zur Vorbehandlung mit Clopidogrel vor PCI zusammengefasst [3]. Es ergab sich eine signifikante Reduktion schwerer kardialer Komplikationen („major adverse cardiac events“ [MACE]). Ferner fanden sich Trends für eine Verminderung der Sterblichkeit und für eine Steigerung der Blutungskomplikationen durch Vorbehandlung mit Clopidogrel. Stratifiziert nach stabiler koronarer Herzkrankheit (SCAD), akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS) und akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebung (STEMI) fand sich ein Gradient der Wirksamkeit der Vorbehandlung mit dem geringsten und nicht signifikanten Effekt bei SCAD und dem stärksten Effekt bei STEMI mit einem *P*-Wert von 0,08.

Entsprechend dieser Analyse, die sowohl die Vorbehandlung bei bekannter

Kardiologie <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0258-1>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2018

F.-J. Neumann · R. A. Byrne · M. Gawaz · H. M. Hoffmeister · A. Schäfer · D. Trenk · S. Massberg für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin

**Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit****Zusammenfassung**

Dieser Artikel kommentiert die im September 2017 veröffentlichte Leitlinienaktualisierung zur dualen Plättchenhemmung (DAPT) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und geht dabei v. a. auf die Änderungen im Vergleich zu vorausgegangenen Leitlinien ein. Bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) ist die DAPT von zentraler Bedeutung. Eine Vorbehandlung mit Clopidogrel vor PCI soll bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nur erfolgen, wenn die Indikation zur PCI gesichert oder sehr wahrscheinlich ist. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung kann eine Vorbehandlung mit Ticagrelor erfolgen, sobald die Diagnose gesichert ist, mit Prasugrel, nur wenn bei bekannter Koronar Anatomie eine PCI geplant ist. Beim Myokardinfarkt mit ST-Hebung werden sowohl Ticagrelor als auch Prasugrel mit einem Behandlungsbeginn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung empfohlen. Ein wichtiger neuer Aspekt der Leitlinie ist die Individualisierung der Dauer der DAPT nach koronarer Stentimplantation, die sich am ischämischen Risiko und am Blutungsrisiko

orientiert. Ein akutes Koronarsyndrom als Indikation für die PCI definiert als wichtigstes Kriterium ein hohes ischämisches Risiko. In diesem Fall sollte die DAPT mit potenten P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (Prasugrel oder Ticagrelor) in der Regel für 12 Monate fortgesetzt werden. Bei hohem Blutungsrisiko kann eine Verkürzung auf 6 Monate erwogen werden. Umgekehrt sollte bei niedrigem Blutungsrisiko und guter Verträglichkeit der DAPT eine Verlängerung über 12 Monate hinaus erwogen werden. Nach PCI bei stabiler koronarer Herzkrankheit sollte die DAPT in der Regel für 6 Monate erfolgen. Je nach Blutungs- und ischämischem Risiko ist eine Verkürzung auf minimal 1 Monat oder eine Verlängerung auf maximal 30 Monate möglich. Als wichtige Neuerung macht die aktualisierte Leitlinie keinen Unterschied in der Dauer der DAPT zwischen Drug-eluting-Stents (DES) und Bare-metal-Stents (BMS), sodass eine angestrebte kurze Dauer der DAPT keine Begründung für die Verwendung eines BMS darstellt. Auch bei Patienten mit zusätzlicher Indikation zur Antikoagulation empfiehlt

die aktualisierte Leitlinie individualisierte Therapieentscheidungen nach PCI. Steht das ischämische Risiko im Vordergrund, so sollte in der Regel für 6 Monate eine Triple-Therapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien) durchgeführt werden. Nach 6 Monaten wird auf einen Plättchenhemmer in Kombination mit oraler Antikoagulation deeskaliert und nach 12 Monaten allein mit oraler Antikoagulation weiter behandelt. Bei Patienten mit überwiegendem Blutungsrisiko stellt die neue Leitlinie gleichberechtigt 2 Therapiemöglichkeiten nebeneinander: die Verkürzung der Triple-Therapie auf 1 Monat oder die duale antithrombotische Therapie mit Antikoagulation und Clopidogrel.

**Schlüsselwörter**

Akute Koronarsyndrome · Koronare Bypassoperation · Drug-eluting Stent · Perkutane Koronarintervention · Stabile Angina

**Comments on the 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease****Abstract**

This article comments on the updated guidelines on dual antiplatelet therapy (DAPT) in coronary artery disease of the European Society of Cardiology published in September 2017 with an emphasis on changes compared with previous guidelines. In patients treated by percutaneous coronary intervention (PCI), DAPT is of crucial importance. Pretreatment with clopidogrel before elective PCI in patients with angina pectoris should only be performed if the indication for PCI is established or highly likely. In patients with acute coronary syndrome without ST elevation, pretreatment with ticagrelor can be performed as soon as the diagnosis is established, whereas pretreatment with prasugrel is only indicated when a PCI is planned in patients with known coronary anatomy. In ST-elevation myocardial infarction both ticagrelor and prasugrel are recommended starting as soon as the diagnosis is made. An important new aspect of the guidelines is the individualization of the duration of DAPT after coronary stent placement based on the risk of ischemia and

bleeding. An acute coronary syndrome as an indication for PCI defines a high risk of ischemia as the most important criterion. In this case, DAPT with potent P2Y<sub>12</sub> inhibitors (prasugrel or ticagrelor) should be continued for 12 months as the standard duration. In patients with a high risk of bleeding DAPT can be shortened to 6 months. Vice versa, if the bleeding risk is low and DAPT is well tolerated, an increased duration for more than 12 months may be considered. After PCI in stable coronary artery disease, DAPT should as a rule be administered for 6 months. According to the bleeding and the risk of ischemia, shortening of DAPT to a minimum of 1 month or extension of DAPT to a maximum of 30 months may be considered. As an important novelty, the updated guidelines on DAPT do not differentiate between drug-eluting stents and bare-metal stents with respect to the duration of DAPT. Thus, a short duration of DAPT is not an indication for the use of bare-metal stents. In patients with a concomitant

indication for oral anticoagulation, the updated guidelines on DAPT also recommend individualized treatment decisions after PCI. If there is predominantly concern about the risk of ischemia, a triple therapy with aspirin, clopidogrel and anticoagulation (vitamin K antagonists or non-vitamin K oral anticoagulants) should be performed for 6 months. Thereafter, one of the antiplatelet drugs is withdrawn, while oral anticoagulation only is recommended as long-term treatment beyond 12 months after PCI. If concerns about the bleeding risk prevail, the guidelines offer two options for treatment, shortening of triple therapy to 1 month or dual antithrombotic therapy with anticoagulation and clopidogrel starting immediately after PCI.

**Keywords**

Acute coronary syndromes · Coronary artery bypass grafting · Drug-eluting stents · Percutaneous coronary intervention · Stable angina

<b>Abkürzungen</b>	
<i>ACCOAST</i>	Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patient with Non-ST Elevation Myocardial Infarction
<i>ACS</i>	Acute coronary syndrome/akutes Koronarsyndrom
<i>APT</i>	Antiplatelet therapy/antithrombozytäre Therapie
<i>ARCTIC INTERRUPTION-Studie</i>	Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption
<i>BMS</i>	Bare-metal-Stent
<i>CABG</i>	Coronary artery bypass grafting
<i>CHARISMA</i>	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
<i>CURE</i>	Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events
<i>DAPT</i>	Dual antiplatelet therapy/duale antithrombozytäre Therapie
<i>DES</i>	Drug-eluting Stent
<i>DES-LATE</i>	Optimal Duration of Clopidogrel Therapy With DES to Reduce Late Coronary Arterial Thrombotic Event
<i>EACTS</i>	European Association for Cardiothoracic Surgery
<i>ESC</i>	European Society of Cardiology/Europäische Gesellschaft für Kardiologie
<i>GI</i>	Gastrointestinal
<i>KHK</i>	Koronare Herzkrankheit
<i>LEADERS FREE</i>	Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk
<i>MACCE</i>	Major adverse cardiac and cerebrovascular events
<i>MACE</i>	Major adverse cardiac events
<i>NOAK</i>	Nicht Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans
<i>NSTE-ACS</i>	Non-ST elevation acute coronary syndrome/akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung
<i>OAK</i>	Orale Antikoagulation
<i>PARIS</i>	Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients
<i>PCI</i>	Percutaneous coronary intervention/perkutane Koronarintervention
<i>PCI-CURE</i>	Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention
<i>PEGASUS-TIMI 54</i>	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
<i>PLATO</i>	PLATelet inhibition and patient Outcomes
<i>PRECISE-DAPT-Score</i>	PREdicting bleeding Complications in patients undergoing Stent implantation and subsequent dual anti platelet therapy
<i>PRODIGY</i>	PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study

als auch bei unbekannter Koronar Anatomie mit einschloss, war bei SCAD ein positiver Effekt der Vorbehandlung mit Clopidogrel nicht sicher nachweisbar. Zu berücksichtigen ist ferner, dass eine generelle Vorbehandlung mit dem Ziel, das Risiko einer Ad-hoc-PCI zu reduzieren, zahlreiche Patienten mit SCAD einem erhöhten Blutungsrisiko aussetzen würde, ohne dass dem ein potenzieller Nutzen entgegenstände. Deshalb wird die Vorbehandlung mit Clopidogrel bei SCAD nur empfohlen, wenn die Indikation zur PCI gesichert oder zumindest sehr wahrscheinlich ist. Bei Patienten ohne Vorbehandlung besteht im Fall von Ad-hoc-PCIs die Möglichkeit, in Hochrisikosituationen eine sofortige effektive P2Y<sub>12</sub>-Inhibition durch intravenöse Gabe von Cangrelor zu erreichen [4].

In der PLATO-Studie wurde Ticagrelor unabhängig von der angestrebten Behandlungsstrategie auch bei unbekannter Koronar Anatomie vor der invasiven Diagnostik und Therapie verabreicht [5]. Da somit die Vorbehandlung Teil des Studienkonzepts der PLATO-Studie war und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel überlegen war, wird die Vorbehandlung mit Ticagrelor empfohlen, sobald die Diagnose eines NSTEMI-ACS gestellt ist. Im Gegensatz dazu war in der TRITON-Studie Prasugrel nur bei bekannter Koronar Anatomie oder gesicherter Indikation zur PCI bei STEMI als Vorbehandlung zugelassen [6]. Aus diesem Grund wurde die Vorbehandlung mit Prasugrel bei Patienten mit NSTEMI-ACS und unbekannter Koronar Anatomie noch in einer weiteren Studie (ACCOAST) geprüft [7]. Wegen der negativen Ergebnisse der ACCOAST-Studie mit fehlender Reduktion ischämischer Komplikationen bei signifikanter Erhöhung von Blutungskomplikationen sollte bei unbekannter Koronar Anatomie im NSTEMI-ACS kein Prasugrel zur Vorbehandlung gegeben werden.

Beim STEMI besteht nahezu ausnahmslos die Indikation zur PCI. Sowohl in TRITON als auch in PLATO war die Vorbehandlung mit Studienmedikation zugelassen, sodass in Anbetracht der Überlegenheit der neueren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren im Vergleich zu Clopidogrel diesen auch zur Vorbehandlung im STEMI der Vorzug gegeben wird. Wegen des

Abkürzungen (Fortsetzung)	
SCAD	Stable coronary artery disease/stabile koronare Herzkrankheit
SENIOR	SYNERGY II Everolimus eluting stent in patients Older than 75 years undergoing coronary Revascularisation associated with a short dual antiplatelet therapy
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction/Myokardinfarkt mit ST-Hebung
TRITON-TIMI 38	Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction
ZEUS	Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates

kurzen Zeitrahmens für die PCI beim STEMI wird jedoch die Wirkung der P2Y<sub>12</sub>-Inhibition trotz Vorbehandlung kaum früher eintreten als bei Gabe im Katheterlabor. Entsprechend blieb die einzige randomisierte Studie in dieser Konstellation ohne klares Ergebnis [8].

### Individualisierte Dauer der DAPT

Prinzipiell verfolgt die duale antithrombozytäre Therapie nach PCI 2 Ziele: die Verhinderung von Stentthrombosen und die Prävention von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt aufgrund der Progression der koronaren Grunderkrankung. Das Risiko einer Stentthrombose ist unmittelbar nach Intervention am höchsten und nimmt danach im Langzeitverlauf deutlich ab. Entsprechend ist diesbezüglich die Wirksamkeit der antithrombozytären Therapie früh nach koronarer Stentimplantation am höchsten. So konnte die PARIS-Studie zeigen, dass das Risiko einer Stentthrombose um das 16-Fache erhöht ist, wenn die duale antithrombozytäre Therapie während des ersten Monats unterbrochen wird, während die spätere Unterbrechung nur mit einem geringen und statistisch nicht signifikanten Anstieg des Stentthromboserisikos verbunden war [9]. Bezüglich der Prävention kardiovaskulärer Komplikationen aufgrund der Progression der koronaren Herzkrankheit gab es in jüngster Zeit mehrere Studien, die die Wirksamkeit einer verlängerten, intensivierten antithrombozytären Therapie belegen. Diesem Nutzen stand jedoch ein prognostisch relevantes Blutungsrisiko gegenüber.

Untersuchungen an unabhängigen Patientenkollektiven haben gezeigt, dass sich klinisch bedeutsame Blutungen ähnlich negativ auf das Überleben auswirken wie Myokardinfarkte [10, 11].

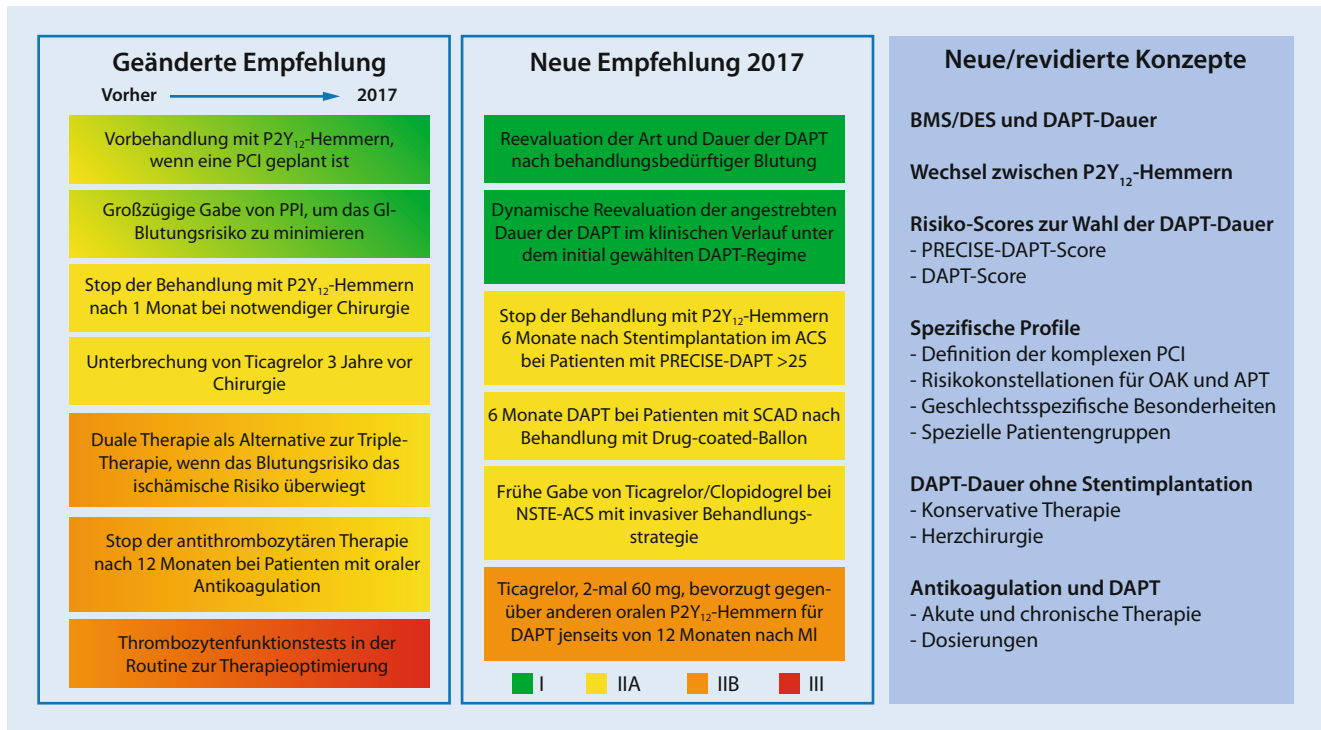
Während der Nutzen der DAPT im Verhindern von interventionsbedingten Komplikationen wie der Stentthrombose v. a. früh nach koronarer Stentimplantation realisiert wird, macht sich der mögliche Nutzen im Rahmen der (Sekundär-)Prävention erst im Langzeitverlauf bemerkbar. Dies verdeutlicht sehr gut eine neuere Bayesische Netzwerkmetaanalyse von 14 Studien mit 40.167 eingeschlossenen Patienten [12]. Diese Metaanalyse zeigt, dass bei Betrachtung kurzer Vergleichszeiträume, DAPT für 3 bis 6 vs. 12 Monate, kein signifikanter Unterschied in der Prävention von Myokardinfarkten oder Stentthrombosen zutage tritt. Vergleicht man dagegen längere Zeiträume, DAPT für 3 bis 6 Monate gegenüber 18 bis 48 Monate, so macht sich eine deutliche Reduktion der Myokardinfarktrate durch die verlängerte DAPT signifikant bemerkbar. Dies geht allerdings mit einer signifikant erhöhten Rate von Blutungskomplikationen einher. In keinem der betrachteten Vergleichszeiträume wirkte sich die Dauer der DAPT signifikant auf die Gesamtsterblichkeit aus.

Vor diesem Hintergrund ist eine Individualisierung der Dauer der DAPT geboten – eine wichtige Neuerung der aktualisierten DAPT-Leitlinie. So wird statt starrer Zeiten eine Stratifizierung nach ischämischem und Blutungsrisiko empfohlen, wobei als evidenzbasierte Kriterien für die Abschätzung des Blutungsri-

sikos der DAPT-Score oder der PRECISE-DAPT-Score empfohlen werden. Für die Abschätzung des ischämischen Risikos ergibt sich die zentrale Weichenstellung aus der initialen Vorstellung des Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom (ACS). Dagegen hat die Wahl des Stenttyps, Drug-eluting- (DES) oder Bare-metal-Stent (BMS), keine Bedeutung mehr für die Dauer der DAPT.

**Stenttyp.** Vorausgegangene Leitlinien empfahlen eine unterschiedliche Dauer der dualen antithrombozytären Therapie nach Implantation von DES oder BMS. Basierend auf 2 Beweislinien räumt die aktualisierte DAPT-Leitlinie damit auf. Zum einen zeigen mehrere unabhängige große Metaanalysen, dass das Risiko ischämischer Reaktionen, insbesondere das Risiko von Stentthrombosen, bei modernen DES eher niedriger ist als bei BMS und das auch während des ersten Monats, wenn noch für beide Stenttypen eine duale antithrombozytäre Therapie erfolgt [13]. Ferner zeigten sowohl die LEADERS FREE- als auch die ZEUS-Studie, dass auch bei sehr kurzer antithrombozytärer Therapie DES ein geringeres Risiko ischämischer Komplikationen aufweisen als BMS [14, 15]. Nach Erscheinen der Leitlinie wird dies durch eine weitere Studie bei betagten Patienten, SENIOR, bestätigt [16]. Entsprechend sind DES unabhängig von der geplanten Dauer der antithrombozytären Therapie BMS vorzuziehen. Somit sollte die bisher häufig geübte Praxis aufgegeben werden, bei notwendiger Stentimplantation vor einem absehbaren, in Kürze anstehenden chirurgischen Eingriff einen BMS dem DES vorzuziehen.

**Stabile Angina pectoris.** Auf der Basis mehrerer Metaanalysen empfiehlt die aktualisierte Leitlinien nach Stentimplantation bei stabiler Angina pectoris im Regelfall eine Dauer von 6 Monaten [12, 17]. Obwohl 2 Studien nahelegen, dass möglicherweise auch eine 3-monatige antithrombozytäre Therapie ausreichend ist, bleibt eine Unsicherheit, da diese Studien mit einem DES durchgeführt wurden, der inzwischen



**Abb. 1** ▲ Übersicht der Neuerungen im Vergleich zu vorausgegangenen Leitlinien. (Mod. nach Valgimigli et al. [1]). ACS akutes Koronarsyndrom, DAPT duale antithrombozytäre Therapie, GI Gastrointestinal, MI Myokardinfarkt, NSTEMI-ACS Nicht-ST-Hebungsinfarkt, PCI perkutane Koronarintervention, PRECISE-DAPT Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy score, SCAD stabile koronare Herzerkrankung

nicht mehr verfügbar ist [18, 19]. Aus diesem Grund sollte entsprechend der aktualisierten Leitlinie die DAPT nur bei erhöhtem Blutungsrisiko auf 3 Monate verkürzt werden. Eine weitere Verkürzung kann bei extrem hohem Blutungsrisiko oder Notwendigkeit zu operativen Eingriffen erwogen werden, wobei die Minstdauer von 1 Monat aufgrund der Daten der PARIS-Studie nicht unterschritten werden sollte [9]. Bezüglich der Verlängerung der DAPT auf bis zu 30 Monate bezieht sich die aktualisierte Leitlinie im Wesentlichen auf die DAPT-Studie [20]. In der DAPT-Studie führte die Verlängerung der DAPT auf bis zu 30 Monate bei Patienten, bei denen die DAPT initial ohne Blutungskomplikationen gut vertragen wurde, zu einer Senkung der Rate schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse (MACCE), allerdings um den Preis erhöhter Blutungskomplikationen. Außerdem fand sich eine erhöhte Gesamtsterblichkeit mit marginaler statistischer Signifikanz, wobei unklar blieb, ob es sich hierbei um einen Zufallsbefund handelt, da die Übersterblichkeit hauptsächlich

auf einer Übersterblichkeit an Tumorerkrankungen beruhte. Auffällig war jedoch, dass die Wirksamkeit bezüglich MACCE bei Patienten ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt signifikant ( $P_{\text{int}} = 0,03$ ) schwächer ausgeprägt war als bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt [21]. Außerdem war die Übersterblichkeit mit verlängerter DAPT lediglich in der Subgruppe ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt zu beobachten, wobei hier der  $P$ -Wert für die Interaktion das Signifikanzniveau verpasste ( $P_{\text{int}} = 0,13$ ) [21].

Entsprechend ist ein sorgfältiges Abwägen angezeigt, wenn die DAPT bei Patienten mit elektiver PCI über 6 Monate hinaus verlängert werden soll. Hier hilft eine neuere Post-hoc-Analyse der DAPT-Studie, die nach dem Erscheinen der aktualisierten Leitlinie publiziert wurde [13]. Diese Analyse stratifiziert die Patienten nach Kriterien der Komplexität der PCI bei der Index-Intervention. Auch wenn sich bezüglich MACCE und Myokardinfarkt oder Stentthrombose keine signifikante Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Komplexitäts-

grad ergab, so war doch der absolute Vorteil einer verlängerten Therapie nach komplexer PCI höher als nach wenig komplexer PCI, während der absolute Unterschied in der Blutungsrate deutlich weniger von der Komplexität der vorausgegangenen PCI beeinflusst wurde. Hieraus ergab sich eine zunehmend günstigere Nutzen-Risiko-Relation für die verlängerte duale antithrombozytäre Therapie mit zunehmender Komplexität der PCI.

**Akutes Koronarsyndrom.** Bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt oder ACS mit Hochrisikocharakteristika besteht langfristig ein erhöhtes ischämisches Risiko. Basierend auf CURE, PCI-CURE, TRITON und PLATO empfiehlt die Leitlinie generell eine DAPT-Dauer von 1 Jahr nach ACS [5, 6, 22]. Dabei sollte entsprechend den Ergebnissen der PLATO- und TRITON-Studie entweder Ticagrelor oder Prasugrel verordnet werden. Clopidogrel kommt nur in Betracht, wenn beide neueren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder bei zusätzlicher Indika-



tion zur oralen Antikoagulation. Entsprechend einer großen Metaanalyse weiterer verfügbarer Daten sollte eine Verkürzung der DAPT nach akutem Koronarsyndrom auf 6 Monate bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko erwogen werden. In diesem Zusammenhang ist der PRECISE-DAPT-Score mit einem Wert  $\geq 25$  das am besten validierte Kriterium [23]. In Abhängigkeit von einer Nutzen-Risiko-Abwägung kann auch eine Verlängerung der DAPT über 12 Monate hinaus sinnvoll sein. Hier bezieht sich die Leitlinie hauptsächlich auf die PEGASUS-Studie, die als einzige Studie speziell die DAPT mit Ticagrelor 1 bis 3 Jahre nach Infarkt mit einer Einfachtherapie mit Acetylsalicylsäure plus Placebo verglichen hat [24]. Da in der PEGASUS-Studie der Nutzen in Bezug auf kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall ähnlich stark ausgeprägt war wie das Risiko bezüglich schwerer Blutungen und kein signifikanter Nutzen in Bezug auf die Sterblichkeit nachzuweisen war, erhielt die Verlängerung der antithrombozytären Therapie mit reduzierter Dosis Ticagrelor (2-mal 60 mg/Tag) lediglich einen Empfehlungsgrad von IIb.

Der Nutzen der verlängerten dualen Plättchentherapie mit Ticagrelor war bei Patienten, bei denen die DAPT ohne Unterbrechung oder nur mit kurzer Unterbrechung fortgeführt wurde, deutlich stärker ausgeprägt als bei Patienten, deren Myokardinfarkt länger zurücklag und die zuvor schon über eine längere Zeit mit Aspirin allein behandelt worden waren ( $P$  for trend  $< 0,001$ ) [25]. Allerdings war auch bei den Patienten mit kontinuierlicher DAPT die absolute Zunahme der schweren Blutungen mit der absoluten Senkung des Ischämieendpunkts vergleichbar. Eine neuere Analyse, die nach Erscheinen der Leitlinie publiziert wurde, zeigt ferner eine numerisch stärkere Senkung der ischämischen Ereignisrate durch die verlängerte DAPT mit Ticagrelor bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Hier ergab sich jedoch kein signifikanter  $P$ -Wert für die Interaktion, und der Anstieg der Blutungskomplikationen lag wieder in der gleichen Größenordnung wie die Reduktion der ischämischen Komplikationen [16].

Eine Metaanalyse zur verlängerten DAPT bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, die neben PEGASUS auch die Infarktsubgruppen von Studien zu Thienopyridinen (CHARISMA, PRODIGY, DES-LATE, ARCTIC-Interruption und DAPT) einschloss, ergab konsistente Ergebnisse mit einer absoluten Risikoreduktion für MACE von 1,09% mit einer Erhöhung des Risikos schwerer Blutungen um absolut 0,76% ohne signifikante Auswirkung auf die Gesamtsterblichkeit [26]. Da mit PEGASUS lediglich für Ticagrelor eine dedizierte Studie zur verlängerten DAPT nach Myokardinfarkt vorliegt, gibt die Leitlinie dieser Substanz den Vorzug.

### DAPT und koronare Bypasschirurgie

Es gibt gegenwärtig keinen Hinweis für einen Mortalitätsvorteil oder eine Reduktion thromboembolischer Komplikationen durch DAPT nach CABG bei stabiler KHK, und es gibt nur sehr begrenzte Daten zur Reduktion der Verschlüsse venöser, aber nicht arterieller Bypässe bei stabiler KHK. Daher wird eine DAPT nach CABG bei stabiler KHK nicht empfohlen.

In den CABG-Substudien der TRITON- und PLATO-Studien wurde jeweils eine Senkung der Mortalität im Vergleich zu Clopidogrel beobachtet [27, 28]. Grundsätzlich erhöht eine DAPT bis zur CABG das Risiko für exzessive Blutungen, Transfusionen und Rethorakotomien, weswegen es empfohlen wird, den P2Y<sub>12</sub>-Blocker, wann immer möglich, vor CABG zu pausieren. Die Abwägung zwischen individuellem Blutungs- und Ischämierisiko soll dabei im Heart Team erfolgen und Aspirin perioperativ weiter gegeben werden. In Abhängigkeit vom Blutungsrisiko soll dann die DAPT auch nach CABG für 6 bis 12 Monate nach ACS fortgeführt werden.

### DAPT bei konservativ behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Für DAPT bei konservativ behandeltem ACS wurden CHARISMA und CURE für Clopidogrel [22, 29], TRILOGY für Prasugrel [30] und PLATO sowie PEGASUS

für Ticagrelor [5, 24] bewertet. Prasugrel wird für die konservative Behandlung nicht empfohlen [30]. Wenn – aus welchen Gründen auch immer – eine konservative Strategie gewählt wird, so wird eine DAPT über 12 Monate empfohlen [5, 22]. Diese sollte bei vertretbarem Blutungsrisiko dann mit Ticagrelor durchgeführt werden [5]. Bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko (z. B. PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ) sollte eine Verkürzung der DAPT auf 1 Monat erwogen werden. Patienten mit konservativ behandeltem Infarkt und erhöhtem ischämischen Risiko ( $\geq 65$  Jahre oder  $\geq 50$  Jahre plus Diabetes, Rezidivinfarkt, Mehrgefäßerkrankung oder chronischer Nierenerkrankung), die eine 1-jährige DAPT ohne Blutungskomplikationen gut vertragen haben, können für eine Behandlung mit Ticagrelor 2-mal 60 mg/Tag plus Aspirin für bis zu weitere 2 Jahre erwogen werden [25].

### DAPT bei Patienten mit Indikation zur Antikoagulation

Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation (OAK) indiziert ist und die eine PCI benötigen, werden bisher häufig mit einer Kombination aus OAK und DAPT behandelt – man spricht dann von einer „Triple-Therapie“. Die häufigste Indikation für OAK ist die Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern; DAPT alleine bietet nur unzureichenden Schutz vor Schlaganfällen [31]. Andererseits ist die OAK der DAPT bei der Prävention von kardialen Komplikationen (z. B. Stentthrombosen) nach einer PCI unterlegen [32]. Obwohl die optimale Dauer der DAPT in sehr vielen Studien untersucht wurde, gibt es nur wenige Studien, in die mit OAK behandelte Patienten aufgenommen wurden. Zum Zeitpunkt der Entwicklung der aktualisierten DAPT-Leitlinie waren nur 3 randomisierte kontrollierte Studien zu dieser Thematik publiziert [33–35].

Es ist allgemein bekannt, dass die Kombination aus OAK und DAPT im Vergleich zu den beiden Therapiekonzepten alleine zu einem bedeutsamen Anstieg des Blutungsrisikos führt [36]. Aus diesem Grund empfiehlt die aktualisierte DAPT-Leitlinie, die Dauer

der Triple-Therapie so kurz wie möglich zu halten. Zur Minimierung des Blutungsrisikos sollten präventiv Maßnahmen ergriffen werden, wie etwa eine systematische Therapie mit Protonenpumpenhemmern. Des Weiteren wird nicht empfohlen, OAK mit potenteren ADP-Rezeptorantagonisten (Prasugrel, Ticagrelor) zu kombinieren.

Patienten mit geplanter Koronarstentimplantation sollten periprozedural Aspirin und Clopidogrel erhalten. Die Entscheidung hinsichtlich der Dauer der DAPT sollte von einer gründlichen Abklärung des Ischämie- und Blutungsrisikos abhängig gemacht werden. Wenn beim Patienten das Ischämierisiko im Vordergrund steht – z. B. PCI bei ACS, komplexe Stenteingriffe, frühere Stentthrombosen unter adäquater Therapie, chronische Niereninsuffizienz –, sollte die Triple-Therapie 6 Monate lang fortgesetzt werden. Danach sollte eine Therapie mit einem einzelnen Plättchenhemmer und OAK bis 12 Monate nach dem Eingriff durchgeführt werden. Steht dagegen das Blutungsrisiko im Vordergrund, sollte nur 1 Monat lang eine Triple-Therapie durchgeführt werden. Danach sollte eine Therapie mit einem einzelnen Plättchenhemmer und OAK bis 12 Monate nach dem Eingriff weitergeführt werden. Als gleichberechtigte Alternative bei Patienten, bei denen das Blutungsrisiko im Vordergrund steht, nennt die aktualisierte DAPT-Leitlinie die Möglichkeit, eine duale Therapie mit OAK und Clopidogrel durchzuführen. In allen Fällen sollte nach 12 Monaten über ein Absetzen jeglicher Plättchenhemmertherapie bei mit OAK behandelten Patienten nachgedacht werden.

Die richtige Intensität der oralen Antikoagulation während der Triple-Therapie bedarf gründlicher Überlegung. In Kombination mit VKA wird empfohlen, einen INR-Wert am unteren Ende des empfohlenen therapeutischen Bereichs anzustreben (z. B. INR 2,0–2,5 bei Vorhofflimmern). Bei mit nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) behandelten Patienten sollte die zur Schlaganfallprävention zugelassene Dosis gegeben werden, im Fall von Dabigatran, für das sowohl 150 und 110 mg 2-mal täglich zugelassen sind, die nied-

rigere Dosis als Partner in der Triple-Therapie. Basierend auf den Daten der PIONEER AF-PCI, kann im Falle einer Rivaroxaban-Therapie auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine Dosis von 15 mg 1-mal täglich in Betracht gezogen werden [35].

Seit der Veröffentlichung der aktualisierten DAPT-Leitlinie ist mit RE-DUAL eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie erschienen. In ihr erfolgte eine Randomisierung der Patienten in Gruppen mit Triple-Therapie (VKA plus DAPT) einerseits und 2 dualen Therapieregimen andererseits, bestehend aus Dabigatran in einer Dosierung von 110 oder 150 mg 2-mal täglich plus einen P2Y<sub>12</sub>-Hemmer [37]. Die wichtigste Erkenntnis war, dass die Inzidenz von schwerwiegenden oder zumindest klinisch relevanten Blutungen bei den beiden dualen Therapieregimen mit 110 und 150 mg ohne signifikanten Anstieg des Risikos für Tod/thromboembolische Komplikationen/Revaskularisation reduziert war. Auffällig war jedoch ein numerisch erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Stentthrombosen in der unter dualer Therapie mit Dabigatran 110 mg stehenden Gruppe. Auch wenn diese Risikoerhöhung das statistische Signifikanzniveau verfehlte ( $P=0,09$  bzw.  $0,15$ ), bleibt doch eine Unsicherheit, ob die 110-mg-Dosis von Dabigatran in der Kombination mit einfacher Plättchenhemmertherapie kardiale ischämische Komplikationen ausreichend wirksam verhindert.

### Unterbrechung der DAPT bei elektiven chirurgischen Eingriffen

Beim Management der DAPT vor operativen Eingriffen sollten (1) das Risiko einer Stentthrombose (insbesondere bei Unterbrechung der DAPT), (2) die Möglichkeit einer Verschiebung der Operation und (3) das erhöhte intra- und periprozedurale Blutungsrisiko insbesondere bei Fortsetzung der DAPT in einem multidisziplinären Team aus interventionellen Kardiologen, Anästhesisten, Hämostaseologen und Chirurgen abgewogen werden.

Hinsichtlich des 30-Tage-Risikos für kardialen Tod oder Myokardinfarkt wer-

den operative Eingriffe in 3 Cluster differenziert (<1%, 1–5% und ≥5%). Das Blutungsrisiko des Eingriffs kann mithilfe eines von der Arbeitsgruppe Stent After Surgery Group entwickelten Schemas abgeschätzt werden [38].

Wenn möglich, sollten elektive operative Eingriffe bis zum Ende der geplanten DAPT-Dauer aufgeschoben werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollen in den ersten 30 Tagen nach einer PCI mit Stentimplantation (unabhängig ob BMS oder DES) nur dringliche, nicht aufschiebbare operative Eingriffe durchgeführt werden. Nach einem Myokardinfarkt oder bei hohem Risiko für ischämische Ereignisse sollten elektive Operationen frühestens nach 6 Monaten durchgeführt werden.

In den ersten 30 Tagen nach einer PCI mit Stentimplantation sollte die DAPT nicht unterbrochen werden. Auch bei einem zu einem späteren Zeitpunkt geplanten Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko sollte die DAPT fortgeführt werden. Bei moderatem Blutungsrisiko kann der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonist perioperativ ggf. abgesetzt, aber die Therapie mit ASS beibehalten werden. Ausnahmen hiervon sind intrakranielle Eingriffe, transurethrale und abdominale Prostatektomien, intraokuläre Eingriffe und Operationen mit extrem hohem Blutungsrisiko. Wenn aufgrund des sehr hohen Blutungsrisikos oder bei speziellen Konstellationen, wie z. B. bei Gefäßrekonstruktionen, komplexen Visceraloperationen, neurochirurgischen oder transbronchialen Eingriffen, der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor abgesetzt werden muss, sollte dieser in der Regel in einem engen Zeitfenster vor der Operation (Prasugrel: 7 Tage, Clopidogrel: 5 Tage, Ticagrelor: 3 Tage) abgesetzt und zeitnah nach der Operation (<48 h) wieder begonnen werden. Bridging-Strategien mit intravenös zu verabreichenden Plättchenhemmern wie Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren oder Cangrelor können bei dringlich durchzuführenden operativen Eingriffen insbesondere innerhalb des ersten Monats nach der PCI erwogen werden allerdings gibt es hierzu bislang nur wenig Daten.

## Wechsel zwischen verschiedenen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren

Beim Umsetzen („switching“) der Therapie mit P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten müssen die pharmakologischen Unterschiede zwischen den Arzneistoffen (Bindungsstelle am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, reversible [Ticagrelor] vs. irreversible Plättcheninhibition [Clopidogrel, Prasugrel]) berücksichtigt werden.

Klinische Daten liegen nur für den Wechsel von Clopidogrel auf Ticagrelor vor, da in der Zulassungsstudie für Ticagrelor (PLATO) etwa die Hälfte der ACS-Patienten bereits mit Clopidogrel vorbehandelt war [5]. Es ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit. Mit Clopidogrel vorbehandelte ACS-Patienten sollten deshalb frühzeitig nach Aufnahme und unabhängig von der letzten Einnahme von Clopidogrel auf Ticagrelor (Beginn mit einer Aufdosierungsdosis von 180 mg) umgesetzt werden [5, 39].

Alle anderen Empfehlungen zum „Switching“ beruhen ausschließlich auf pharmakodynamischen Untersuchungen [39]. In der Akutsituation wird die alternative Therapie immer mit einer Aufdosierungsdosis begonnen. Mit Clopidogrel vorbehandelte Patienten erhalten Ticagrelor oder Prasugrel frühzeitig, unabhängig von der letzten Clopidogrel-Einnahme. Beim Wechsel zwischen Ticagrelor und Prasugrel oder von diesen zu Clopidogrel wird die Aufdosierungsdosis immer 24 h nach der letzten Dosis der Vorbehandlung verabreicht.

In der Dauertherapie wird beim Wechsel des P2Y<sub>12</sub>-Inhibitors der alternative Plättchenhemmer in der Regel mit der Gabe von Erhaltungsdosierungen 24 h nach der letzten Einnahme der Vortherapie begonnen. Ausnahme hiervon ist der Wechsel von Ticagrelor auf ein Thienopyridin. Hier empfiehlt die Leitlinie, Clopidogrel oder Prasugrel mit einer Aufdosierungsdosis von 600 mg Clopidogrel bzw. 60 mg Prasugrel 24 h nach der letzten Einnahme von Ticagrelor zu beginnen und danach mit den üblichen Dosierungen für die Dauertherapie fortzufahren.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. F.-J. Neumann**

Klinik für Kardiologie und Angiologie II,  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg · Bad  
Krozingen  
Südring 15, 79189 Bad Krozingen, Deutschland  
franz-josef.neumann@universitaets-  
herzzentrum.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN (2018) 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 39(3):213–260
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Büttner HJ, Neumann FJ (2006) Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 48(9):1742–1750
- Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G (2012) Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 308(23):2507–2516
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA (2013) Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 382(9909):1981–1992
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM (2007) Prasugrel

versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015

- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motowska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P (2013) Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 369(11):999–1010
- Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW (2014) Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 371(11):1016–1027
- Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenebichler B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S (2013) Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 382(9906):1714–1722
- Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenebichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW (2010) A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 55(23):2556–2566
- Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schömig A, Kastrati A (2008) Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol* 51(7):690–697
- Gargiulo G, Valgimigli M, Capodanno D, Bittl JA (2017) State of the art: duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and coronary stent implantation—past, present and future perspectives. *EuroIntervention* 13(6):717–733
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW (2012) Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 379(9824):1393–1402
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC (2015) Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 373(21):2038–2047
- Valgimigli M, Patilaliakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C (2015) Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 65(8):805–815
- Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud



- R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR (2018) Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 391(10115):41–50
17. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Riva DD, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW (2015) Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 385(9985):2371–2382
  18. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB 3rd, Negroita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr., Nicoleta EL Jr., Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr., Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr., de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL (2013) Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 310(23):2510–2522
  19. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y (2012) A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 60(15):1340–1348
  20. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver LP, Rinaldi MJ, Massaro JM (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 371(23):2155–2166
  21. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L (2015) Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 65(20):2211–2221
  22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345(7):494–502
  23. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg G, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M (2017) Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 389(10037):1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
  24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS (2015) Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372(19):1791–1800
  25. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS (2016) Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 37(14):1133–1142
  26. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL (2016) Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 37(4):390–399
  27. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA (2012) Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 60(5):388–396
  28. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L (2011) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery—results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 57:672–684
  29. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhilber SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ (2006) Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354(16):1706–1717
  30. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM (2012) Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 367(14):1297–1309
  31. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367(9526):1903–1912
  32. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K (1996) A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334(17):1084–1089
  33. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381(9872):1107–1115
  34. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Saraffo N (2015) Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 65(16):1619–1629
  35. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA (2016) Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 375(25):2423–2434
  36. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, Sorensen R, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML (2014) Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 129(15):1577–1585
  37. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH (2017) Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 377(16):1513–1524
  38. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattini D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G (2014) Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiologists, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 10(1):38–46
  39. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ (2017) International expert consensus on switching platelet P2Y<sub>12</sub> receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 136(20):1955–1975