

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-026-00821-8>

Eingegangen: 13. Mai 2026

Angenommen: 19. Mai 2026

© The Author(s) 2026



Umstellung antithrombozytärer Therapien: Interaktionen und praktische Durchführung – DGK-Empfehlung

Aus der Kommission für Klinische Praxis und Leitlinien in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und antithrombotische Therapie (AG19), der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie (AG 22) und der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AG 6) – AGIK

Diona Gjermeni¹ · Tobias Geisler³ · Karin Anne L. Müller³ · Dietmar Trenk¹ · Tobias Petzold⁴ · Julinda Mehilli^{5,10} · Bernhard H. Rauch⁶ · Tanja Katharina Rudolph⁷ · Sven Waßmann^{8,9} · Willibald Hochholzer² · Christoph B. Olivier¹

¹ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ² Medizinische Klinik, Kardiologie und internistische Intensivmedizin des Juliusspitals, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Würzburg, Deutschland; ³ Medizinische Klinik III, Kardiologie und Kreislaufkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁴ Deutsches Herzzentrum der Charité University Hospital Berlin, Department of Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵ LA-Regio Kliniken, Standort Landshut-Achdorf, Medizinische Klinik I, Landshut, Deutschland; ⁶ Abteilung Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsmedizin Oldenburg, Carl von Ossietzky University Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; ⁷ Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie/Angiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland; ⁸ Herzpraxis Pasing, München, Deutschland; ⁹ Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland; ¹⁰ Kommission für Klinische Praxis und Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland



AG 19.

Kardiovaskuläre Hämostase und antithrombotische Therapie



AG 22.

Klinische Pharmakologie



AGIK.

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s12181-026-00821-8>) enthält eine zusätzliche Tabelle „Wichtige Studien zu Antiplättchentherapie, zu Interaktionen sowie zu Eskalations-/Deeskalationsstrategien“.

1. Einleitung

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y12-Rezeptorantagonisten (P2Y12-Inhibitor) reduziert atherothrombotische Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und bei Patienten, die mit einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt werden [1, 2]. Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel und Ticagrelor sind die klinisch etablierten oralen P2Y12-Inhibitoren [3]. Während Clopidogrel vor allem bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) nach PCI eingesetzt wird [3, 4], empfehlen Leitlinien bei ACS Prasugrel oder Ticagrelor aufgrund höherer Wirksamkeit [4–7]. Mit Cangrelor steht ein intrave-

nöser P2Y12-Inhibitor für eine schnelle und gezielte Thrombozyteninhibition in zeitkritischen Situationen zur Verfügung [7].

Im klinischen Alltag können verschiedene Szenarien einer Umstellung der P2Y12-Inhibitoren auftreten (■ **Abb. 1a**). Bei einem Wechsel des P2Y12-Inhibitors müssen die Behandelnden das Risiko für Blutungen oder ischämische Ereignisse, begleitende Therapien und pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen berücksichtigen. Auch finanzielle Aspekte oder die Verfügbarkeit können eine Rolle spielen. Ein strukturierter Wechsel umfasst vor allem die Deeskalation von potenten Substanzen (Ticagrelor/Prasugrel) auf Clopidogrel zur Blutungsreduktion bei gleichbleibendem ischämischem Risiko.

Die Eskalation von Clopidogrel auf einen potenten P2Y12-Inhibitor dient der besseren Ischämieprotektion, z. B. bei hohem Risiko, Stentthrombose oder erhöhter Thrombozytenreaktivität unter Therapie.

Die Datenlage aus großen klinischen Studien für Wechselstrategien ist limitiert, und ein Großteil der Daten stammt aus pharmakodynamischen Studien. Vor diesem Hintergrund wurde dieses Publikation verfasst. Basierend auf Experten- und bereits publizierten Konsensempfehlungen [8] sowie Einarbeitung neuerer Daten wurde von Mitgliedern verschiedener Arbeitsgruppen der aktuelle Wissensstand zusammengetragen. Ziel dieser Publikation ist die strukturierte Darstellung der aktuellen Datenlage sowie die Einordnung verschiedener pharmakologischer Interaktionen, insbesondere im Hinblick auf De- und Eskalation von P2Y12-Inhibitoren.

2. Pharmakologische Eigenschaften und Interaktionen der oralen und intravenösen antithrombozytären Substanzen

Nach einer PCI ist die befristete duale Antiplättchentherapie (DAPT) mit ASS und einem P2Y12-Inhibitor gemäß den ESC-Leitlinien Methode der Wahl [3, 9]. Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban/Eptifibatid) sind aufgrund des Blutungsrisikos auf Bail-out-Situation oder auf Hochrisikointerventionen bei P2Y12-Inhibitor-naiven Patienten beschränkt. Die **Tab. 1** fasst die pharmakologischen Eigenschaften der P2Y12-Inhibitoren und der Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten zusammen.

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



Zusatzmaterial online – bitte QR-Code scannen

Die antithrombotische Therapie spielt eine zentrale Rolle in der Prävention und Behandlung thromboembolischer Ereignisse. Eine individuelle Anpassung der Therapie ist häufig notwendig, um den spezifischen Bedürfnissen der Patienten gerecht zu werden und Risiken zu minimieren. Dabei ist entscheidend, verschiedene klinische Faktoren wie Alter, das Vorliegen von Begleiterkrankungen sowie die Begleitmedikation zu berücksichtigen. Zu den gängigen Therapieoptionen gehören neben Acetylsalicylsäure (ASS) die oralen und intravenösen P2Y12-Inhibitoren. Indikation für eine De- oder Eskalation der antithrombozytären Therapie umfassen unter anderem unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Kontraindikationen und ein erhöhtes Ischämie- oder Blutungsrisiko. Zudem kann eine Umstellung notwendig werden, wenn die Therapie aufgrund eines chirurgischen Eingriffes oder einer anderen Intervention unterbrochen werden muss. Eine sorgfältige Risikoabschätzung unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik und -dynamik der jeweiligen Substanzen ist erforderlich, um die optimale Therapieentscheidung zu treffen und Komplikationen zu vermeiden. Diese Empfehlung soll die pharmakologischen Interaktionen für die praktischen Aspekte der Umstellung der antithrombotischen Therapie zusammenfassen.

Schlüsselwörter

Akutes Koronarsyndrom · KHK · Antithrombozytäre Therapie · Plättchenhemmer · Interventionelle Kardiologie

2.1 ASS und orale P2Y12-Inhibitoren

Acetylsalicylsäure. ASS blockiert durch Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) irreversibel die Biosynthese von Thromboxan A₂ (TXA₂). Dosierungen von 75–100 mg/Tag sind in der Erhaltungstherapie ausreichend. Bei einer PCI ist eine schnelle und suffiziente Thrombozyteninhibition erforderlich, weshalb bei ASS-naiven Patienten die frühzeitige Gabe einer ASS-Aufsättigungsdosis (Loadingdosis [LD]) von 150–300 mg oral oder 75–250 mg i.v. empfohlen wird [2]. Bei ASS-naiven Patienten mit ACS ist nach i.v.-Gabe von ASS die Bildung von TXA₂ bereits nach 5 min nahezu vollständig (>99%) gehemmt, wobei die Wirkung von 250 mg und 500 mg ASS vergleichbar ist. Nach peroraler Gabe von 300 mg ASS wird 20 min nach der Einnahme eine Inhibition von 98% erreicht [10]. Die Rate von ASS-Non-Respondern ist unter Dauertherapie <1% [11]. In der Praxis ist die Arzneimittelinteraktion mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAID) zu beachten, weshalb NSAIDs grundsätzlich mindestens 1 h nach ASS eingenommen werden müssen.

Clopidogrel und Prasugrel. Die Thienopyridine Clopidogrel und Prasugrel inhibieren durch Interaktion mit der ADP-Bindungsstelle auf dem Thrombozyten

irreversibel den P2Y12-Rezeptor. Beide Arzneistoffe sind Pro-Drugs, d. h. der jeweils aktive Metabolit wird durch Metabolismus über Cytochrom-P450-Enzyme gebildet (**Tab. 1**). Als weitere Substanz gibt es noch Ticlopidin. Wegen seiner schlechteren Verträglichkeit spielt dieses in der klinischen Routine keine wesentliche Rolle mehr [12].

Bei der Bildung des aktiven Metaboliten von Clopidogrel nimmt das Isoenzym CYP2C19 eine Schlüsselrolle ein; dieses wird polymorph exprimiert. Neben genetischen Faktoren ist auch eine Reihe von nichtgenetischen Determinanten (demografische, metabolische [einschließlich Arzneimittelinteraktionen], klinische und demografische Einflussgrößen) für die Variabilität der Wirkung bekannt. Etwa 30% der behandelten Patienten haben ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel, weshalb das Risiko für thrombotische Komplikationen nach einer PCI bei diesen Patienten erhöht ist. Zur Beschleunigung des Wirkungseintritts bei geplanter PCI wird in der Regel eine LD von 300–600 mg Clopidogrel verabreicht, die Erhaltungsdosis beträgt 75 mg/Tag (**Tab. 1**).

Bei der Bioaktivierung von Prasugrel wird eine größere Menge des wirksamen Metaboliten aus Prasugrel gebildet. Genetische Einflüsse haben keinen relevanten Einfluss auf die Verstoffwechslung [13]. Aufgrund der stärkeren plättchen-

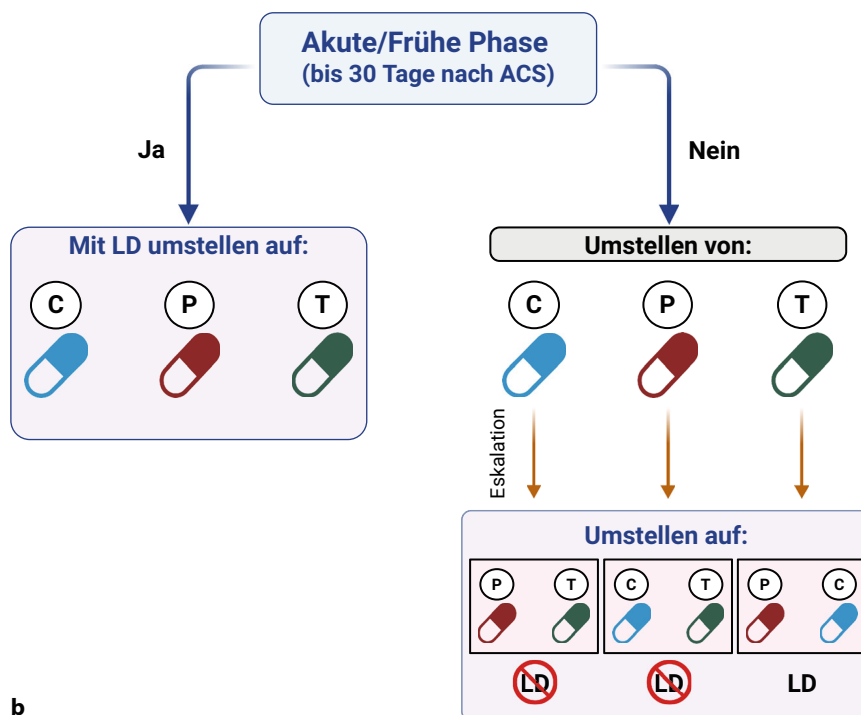
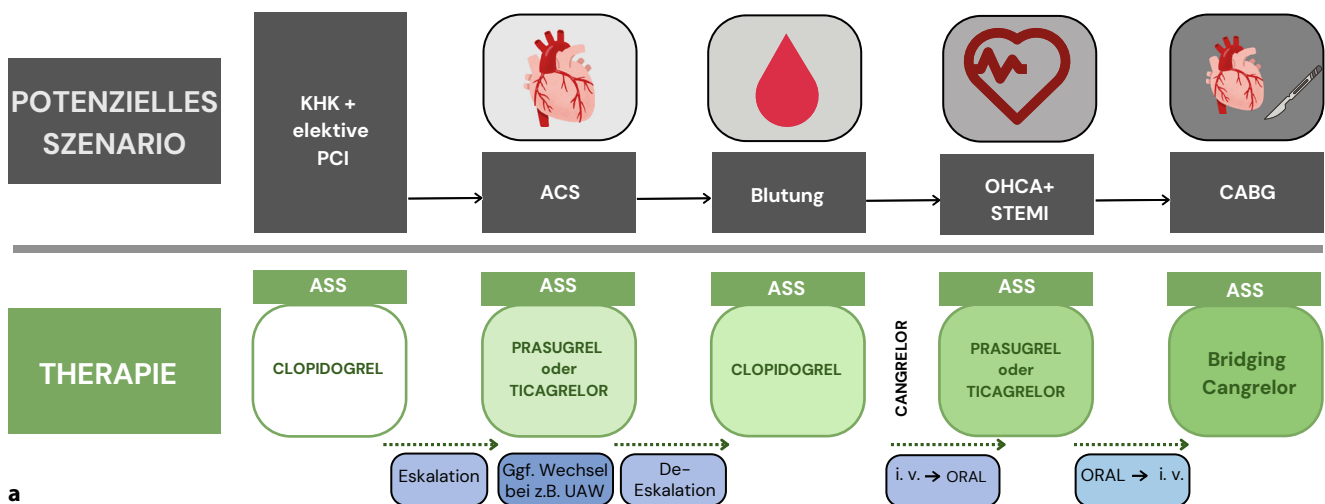


Abb. 1 ▲ **a** Potenzielle Szenarien einer Eskalation, Deeskalation oder eines Wechsels von P2Y12-Inhibitoren sowie **b** praktische Umsetzung der Umstellung von oralen P2Y12-Inhibitoren unter Berücksichtigung der akuten/frühen Phase. Legende: **a** KHK Koronare Herzkrankheit, ACS akutes Koronarsyndrom, ASS Acetylsalicylsäure, OHCA „out-of-hospital cardiac arrest“, STEMI „ST-elevation myocardial infarction“, CABG Koronararterien-Bypass-Operation, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung. **b** LD „Loadingdosis“ (Aufsättigungsdosis), C Clopidogrel, P Prasugrel, T Ticagrelor. Die frühe Phase umfasst die ersten 30 Tage nach PCI/ACS. (Nach Ticagrelor: Umstellung 24 h nach letzter Gabe. Nach Prasugrel oder Clopidogrel sofortige Umstellung möglich)

hemmenden Wirkung ist das Risiko für Blutungskomplikationen im Vergleich zu Clopidogrel höher. Die Therapie mit Prasugrel wird mit einer LD von 60 mg begonnen; die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg/Tag (bzw. 5 mg/Tag bei einem Körpergewicht <60 kg oder einem Alter ≥75 Jahre) ([14]; ■ Tab. 1). Bei Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder tran-

sitorischen ischämischen Attacke (TIA) ist Prasugrel kontraindiziert [3]. Es gibt derzeit keine spezifischen Antidote zur Antagonisierung von Clopidogrel/Prasugrel. Die Infusion von Thrombozyten ist die alleinige Option zur Rekonstitution der Thrombozytenfunktion.

Ticagrelor. Ticagrelor bindet reversibel an den P2Y12 [15] und wirkt direkt, d.h. eine metabolische Bioaktivierung ist nicht erforderlich. Im Vergleich zu Clopidogrel ist der Wirkungseintritt schneller, die Wirkung ist stärker und konsistenter in Bezug auf das Ansprechen. Aufgrund der Halbwertszeit von 6–12 h und der reversiblen Bindung an Thrombozyten klingt die Wir-

Tab. 1 Klinisch-pharmakologische Daten der P2Y12-Rezeptorantagonisten sowie der Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren						
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor	Tirofiban	Eptifibatide
Rezeptorblockade	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel	Reversibel	Reversibel	Reversibel
Prodrug	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Halbwertszeit des Arzneistoffs	≈ 6 h	< 5 min	6–12 h	3–6 min	1,2–2 h	2,5–2,8 h
Halbwertszeit des aktiven Metaboliten	30 min	Verteilungshalbwertszeit, 30–60 min	8–12 h	–	–	–
	–	Eliminationshalbwertszeit 2–15 h	–	–	–	–
Bindungsstelle	ADP-Bindungsstelle	ADP-Bindungsstelle	Allosterische Bindungsstelle	Unbekannt*	Fibrinogen-Bindungsstelle (αIIbβ3)	RGD-Bindungsstelle (αIIbβ3)
Verabreichungsart	Oral	Oral	Oral	Intravenös	Intravenös	Intravenös
Art der Verabreichung	1-mal täglich oral	1-mal täglich oral	2-mal täglich oral	Bolus plus Infusion	Bolus plus Infusion	Bolus plus Infusion
Wirkungseintritt†	2–8 h	30 min–4 h	30 min–4 h	≈ 2 min	Sofort	Sofort
Wirkungsdauer	5–10 Tage	7–10 Tage	3–5 Tage	60 min	8 h	4 h
Interaktionspotenzial mit CYP-Substraten‡	CYP2C19	Nein	CYP3A	Nein	Nein	Nein
Zugelassene Indikationsgebiete	ACS (invasiv und konservativ behandelt), CCS, PCI, PAVK, TIA, und Z. nach ischämischem Insult	ACS behandelt mit PCI	ACS (invasiv und konservativ behandelt); MI in Anamnese mit hohem Risiko für atherothrombotisches Ereignis	PCI mit oder ohne ACS ohne Behandlung mit oralem P2Y12-Inhibitor vor der PCI	ACS, PCI	Prävention von wiederkehrenden CV-Ereignissen oder Myokardinfarkt bei instabiler Angina oder Non-Q-MI, Brustschmerz < 24 h, EKG-Veränderungen oder erhöhte Herzenzyme

ACS akutes Koronarsyndrom, CCS chronisches Koronarsyndrom, CYP Cytochrom P450, CV kardiovaskulär, EKG Elektrokardiogramm, MI Myokardinfarkt, PAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI perkutane Koronarintervention, TIA transitorisch ischämische Attacke

* Die Bindungsstelle von Cangrelor am P2Y12-Rezeptor ist nicht eindeutig definiert; unabhängig davon wird unter der Behandlung mit Cangrelor eine hohe Rezeptorbesetzung erreicht, die die ADP-Signalkaskade inhibiert

† Gibt den Wirkungseintritt nach Gabe von Aufsättigungsdosen nach oraler Gabe bzw. nach intravenöser Bolusgabe an. Bei den oral verabreichten P2Y12-Rezeptorantagonisten beziehen sich die Angaben auf klinisch stabile Patienten. Der Wirkungseintritt kann bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Opioiden verlängert sein

‡ Bezieht sich auf klinische signifikante Arzneimittelinteraktionen

Tabelle mod. nach [8] und Fachinformation

kung von Ticagrelor nach 3 bis 5 Tagen ab. Die Therapie wird in der Regel mit einer LD von 180 mg eingeleitet, gefolgt von i.d.R. 2-mal täglich 90 mg. Als unerwünschte Wirkungen sind Dyspnoe, Bradykardien und Anstiege der Retentionswerte sowie der Harnsäure im Serum berichtet.

In Notfallsituation haben sich Infusionen von Thrombozytenkonzentraten aufgrund der reversiblen Bindung von Ticagrelor als wenig hilfreich erwiesen. Bencicimab ist ein im Zulassungsverfahren befindliches humanes monoklonales Antikörperfragment zur Antagonisierung von Ticagrelor.

2.2 Intravenöse antithrombozytäre Substanzen

Zur intravenösen Verabreichung sind Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (GPI; Eptifibatid und Tirofiban) sowie der P2Y12-Inhibitor Cangrelor verfügbar. Die Leitlinien beschränken GPIs auf eine Notfallanwendung bei einer großen Thrombuslast oder PCI-Komplikationen mit „Slow-flow/no reflow“-Phänomenen (Klasse-IIa-C-Empfehlung) [2].

Tirofiban. Tirofiban blockiert den GP-IIb/IIIa-Rezeptor kompetitiv, wodurch die Fibrinogen-Thrombozyten-Interaktion verhindert wird. Bei intravenöser

Gabe bindet es rasch an die GP-IIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten. Tirofiban sollte nicht zusammen mit einer Lysetherapie angewendet werden. Zugelassen ist Tirofiban für Patienten mit ACS ohne ST-Strecken-Hebungen mit typischer Symptomatik während der letzten 12 h inklusive EKG-Veränderungen und/oder erhöhten Myokardenzymen sowie bei der primären PCI beim ST-Hebungsinfarkt. Bei Patienten, die mit einer frühinvasiven Strategie bei NSTEMI-ACS behandelt werden, bei denen aber mindestens innerhalb der nächsten 4 h und bis zu 48 h nach der Diagnose keine PCI vorgesehen ist, wird zur schnellen Erreichung des Steady-State Tirofiban mit einer initialen Bolusgabe

und anschließender Erhaltungsinfusion verabreicht; die Dosierungsschemata sind abhängig von der klinischen Präsentation des Patienten. Die Infusionsdosis von Tirofiban muss bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) halbiert werden.

Eptifibatid. Eptifibatid ist zugelassen zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt, wobei Brustschmerz zuletzt innerhalb von 24 h und EKG-Veränderungen aufgetreten und/oder die Herzenzyme erhöht sein müssen. Es sollte kombiniert mit ASS und unfraktioniertem Heparin (UFH) als Basismedikation verwendet werden.

Die Dosierung beträgt 180 µg/kg als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2,0 µg/kg/min bis zu 72 h. Wird eine Koronarintervention unter Eptifibatid-Therapie durchgeführt, ist die Infusion über 20–24 h nach der PCI fortzuführen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min sollte eine Dosisanpassung erfolgen mit einer intravenösen Bolusinjektion von 180 µg/kg, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit einer Dosierung von 1,0 µg/kg/min. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Stadium 4 und 5) kann das Blutungsrisiko erhöht sein. Kontraindikationen für den Einsatz dieser Substanzen umfassen gastrointestinale Blutung oder andere akute Blutungen in den letzten 30 Tagen vor der Behandlung. Eine unerwünschte Wirkung der GPIs ist die mögliche Entwicklung einer Immuntrombozytopenie, wenn auch in geringerem Maße als bei Abciximab (0,2–0,5 % für Tirofiban/Eptifibatid und 1–2 % für Abciximab).

Cangrelor. Cangrelor inhibiert direkt, reversibel und dosisabhängig die Bindung von ADP an den P2Y12-Rezeptor. Nach Gabe einer Bolusdosis (30 µg/kg i.v.) wird eine nahezu vollständige (> 90 %) Thrombozyteninhibition erreicht, die auch unter der Infusion (4 µg/kg/min über mindestens 2 h) aufrechterhalten werden kann [16]. Die Halbwertszeit im Plasma ist 3–6 min. Die Wirkung ist 60–90 min nach Ende der Infusion vollständig aufgehoben. Mit Cangrelor kann nahezu eine „On-off“-Inhibition des P2Y12-Rezeptors erreicht werden [9].

Cangrelor ist eine wirksame Alternative bei Patienten mit beeinträchtigter Absorption/Wirksamkeit oraler P2Y12-Inhibitoren, z. B. bei Patienten mit kardiogenem Schock oder wenn die Resorption oral verabreichter Medikamente wie z. B. nach der Verabreichung von Opioiden eingeschränkt ist. Aufgrund der guten Steuerbarkeit ist Cangrelor eine Option für das Bridging bei Patienten mit DAPT und geplantem (Herz-)chirurgischem Eingriff, insbesondere bei hohem Risiko für einen perioperativen Myokardinfarkt oder eine Stentthrombose [17]. Cangrelor ist aktuell zugelassen zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit P2Y12-Inhibitor-naivem CCS (stabiler KHK) oder ACS, die sich einer PCI unterziehen.

Die BRIDGE-Studie untersuchte den Einsatz von intravenösem Cangrelor als Bridging-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die vor kardiochirurgischen Eingriffen nach Absetzen oraler P2Y12-Inhibitoren standen. Cangrelor gewährleistet im Vergleich zu Placebo eine wirksame und stabile Thrombozytenhemmung während der Bridging-Phase, ohne das Risiko für schwere perioperative Blutungen oder chirurgische Komplikationen zu erhöhen, wobei sich die Thrombozytenfunktion nach Absetzen rasch normalisierte [18]. Für einen routinemäßigen Einsatz bei elektiver oder akuter PCI oder für andere Indikationen wie dem präklinischen Einsatz im Notfallsetting sowie dem perioperativen Bridging vor kardialen oder nichtkardialen Operationen gibt es zurzeit jedoch noch keine ausreichende Evidenz.

Zurzeit gibt es keine RCTs die Cangrelor oder GPI bei nichtkardialen Eingriffen verglichen haben. Bei nichtkardialen Eingriffen wird das Bridging mit intravenösen Substanzen (Eptifibatid, Tirofiban oder Cangrelor) nicht routinemäßig empfohlen, kann jedoch in seltenen Fällen bei sehr hohem Stentthromboserisiko erwogen werden [17].

3. Empfehlungen für die Umstellung zwischen antithrombozytären Therapiestrategien

Die Umstellung von P2Y12-Inhibitoren kann sowohl zwischen oralen Wirkstoffen als auch zwischen oralen und einem

intravenösen Wirkstoff erfolgen (potenzielle klinische Szenarien s. **Abb. 1a**). Diese Wechsel bergen das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen („drug-drug interaction“ [DDI]), die die Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitoren verändern können und somit das Risiko für thrombotische Komplikationen oder Blutungen beeinflussen können. Das Potenzial für DDIs beim Wechsel zwischen P2Y12-Inhibitoren beruht auf Unterschieden in ihren pharmakologischen Eigenschaften (Art der Rezeptorbindung).

3.1 Umstellung zwischen oralen P2Y12-Inhibitoren

Die Umstellung von Clopidogrel auf potentere P2Y12-Inhibitoren (Ticagrelor oder Prasugrel) stellt eine Eskalation der Therapie dar. Die Umstellung von Ticagrelor oder Prasugrel auf Clopidogrel oder ggf. eine Dosisreduktion wird als Deeskalation betrachtet. Umstellen zwischen Ticagrelor und Prasugrel wird als Wechsel bezeichnet. Ein wichtiger Aspekt ist der Zeitpunkt des Wechsels, da in der akuten Phase nach einer PCI ein hohes thrombotisches Risiko besteht. Ein internationaler Expertenkonsensus hat den Zeitpunkt der Umstellung in Bezug auf das Indexereignis als akut (< 24 h), früh (1 bis 30 Tage), spät (> 30 Tage bis 1 Jahr) oder sehr spät (> 1 Jahr) eingeteilt [8]. Die vorliegenden Studiendaten deuten darauf hin, dass eine Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel oder Ticagrelor problemlos durch einfachen Substanzwechsel möglich ist. Im Falle eines ACS bzw. innerhalb der ersten 30 Tage nach ACS sollte zum Beginn der Umstellung die Gabe eines LD zum rascheren und sicheren Wirkungseintritt erwogen werden (Prasugrel 60 mg oder Ticagrelor 180 mg) (**Abb. 1 und 2**).

3.1.1 Eskalation: Umstellung von Clopidogrel zu Ticagrelor oder Prasugrel

Eine Eskalation von Clopidogrel zu Prasugrel oder Ticagrelor kann bei Patienten mit ACS notwendig sein. Eine Reihe von pharmakodynamischen Studien hat die Umstellung von Clopidogrel zu Prasugrel oder Ticagrelor untersucht. In der SWAP-Studie, die bei Patienten mit ACS und unter Clopidogrel durchgeführt wurde, war die

Eskalation von Clopidogrel zu Prasugrel mit einer weiteren Reduktion der Thrombozytenreaktivität innerhalb von 2 h nach der Verabreichung einer 60-mg-Prasugrel-LD und auch unter der Erhaltungsdosis verbunden [20]. In der RESPOND-Studie, die bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom durchgeführt wurde, zeigte sich unter Umstellung auf Ticagrelor eine stärkere Thrombozytenhemmung [21]. Viele andere Studien zeigten konsistent, dass der Wechsel von Clopidogrel zu Prasugrel oder Ticagrelor unabhängig vom klinischen Umfeld die Inzidenz einer erhöhten Thrombozytenreaktivität – einem gut etablierten Surrogatparameter für das Risiko ischämischer Ereignisse einschließlich Stentthrombosen – reduziert [8, 21, 22]. Eine Netzwerkmetaanalyse mit über 60.000 Patienten aus 15 Studien konnte zeigen, dass die Auswahl des P2Y12-Inhibitors auf Basis von Genotypisierung oder Thrombozytenfunktionstests potenziell sinnvoll sein kann [23].

Die Häufigkeit der Eskalation variiert je nach Umfeld und Beobachtungszeitraum (im Krankenhaus vs. nach der Entlassung) zwischen 5 % und 50 % [8]. Die Gründe für eine Eskalation können klinische Faktoren wie das Auftreten eines ST-Hebungs-Myokardinfarkts, ein Reinfarkt im Krankenhaus, Hochrisikoangiographiemerkmale, jüngeres Alter, höheres Körpergewicht und Geschlecht umfassen. In den meisten Fällen erfolgt der Wechsel im Herzkatheterlabor zum Zeitpunkt oder unmittelbar nach der PCI [8]. Da unter Clopidogrel selbst nach einer LD die P2Y12-Rezeptoren nicht ausreichend gehemmt werden, kann eine Intensivierung der Plättcheninhibition durch die zusätzliche Verabreichung einer LD von Prasugrel oder Ticagrelor erreicht werden (▣ **Abb. 1b**; [8]).

Eskalation der antithrombozytären Therapie

- Die Eskalation von Clopidogrel auf Prasugrel oder Ticagrelor erfolgt durch einfachen Substanzwechsel.
- Bei ACS oder innerhalb der ersten 30 Tage nach ACS sollte bei Eskalation von Clopidogrel auf Prasugrel oder Ticagrelor eine LD erwogen werden.

3.1.2 Deeskalation: Umstellung von Ticagrelor oder Prasugrel zu Clopidogrel

Das SCOPE-Register zeigte, dass die frühzeitige Deeskalation von P2Y12-Inhibitoren bei Patienten mit ACS mit einem erhöhten ischämischen Risiko ohne Unterschiede bei der Inzidenz von Blutungen verbunden war. Dies zeigt die Wichtigkeit einer starken Thrombozytenfunktionshemmung insbesondere in der Frühphase bei ACS. In der TROPICAL-ACS-Studie erhielten Patienten mit ACS, die sich einer PCI unterzogen, entweder 12 Monate Standardbehandlung mit Prasugrel oder ein Deeskalationsregime (1 Woche Prasugrel, gefolgt von 1 Woche Clopidogrel und einer durch Plättchenfunktionstests geführten Therapie ab Tag 14). Die durch Plättchenfunktionstests geführte Deeskalationsstrategie war hinsichtlich des klinischen Gesamtnutzens nach einem Jahr nicht unterlegen und führte zu keiner Zunahme ischämischer Ereignisse. Es gab eine numerische, aber nicht statistisch signifikante Reduktion von Blutungen. Der letztlich nur moderate Rückgang des Blutungsrisikos könnte darauf zurückzuführen sein, dass 40 % der Patienten aufgrund einer gemessenen erhöhten Thrombozytenreaktivität unter Clopidogrel nach der Deeskalation wieder auf Prasugrel wechseln mussten [24]. In der TALOS-AMI-Studie wurde eine Deeskalation nach 30 Tagen (Ticagrelor auf Clopidogrel) gegenüber der Standardtherapie getestet. Es zeigte sich, dass die Deeskalation mit einer absoluten Risikoreduktion des primären kombinierten Endpunktes von ischämischen und hämorrhagischen Ereignissen von absolut 3,6 % assoziiert war, hauptsächlich bedingt durch weniger Blutungen [25]. Neben der ungesteuerten und der basierend auf Plättchenfunktionstests geführten Deeskalation der DAPT liegen auch Studien für Genotyp-basierte Deeskalationsstrategien vor. So konnte bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt eine CYP2C19-Genotypgesteuerte Strategie zur Auswahl des oralen P2Y12-Inhibitors (Clopidogrel bei normaler Metabolisierung und Ticagrelor oder Prasugrel bei eingeschränkter Metabolisierung von Clopidogrel) nach 12 Monaten eine Nichunterlegenheit hinsichtlich thrombotischer Ereignisse gegenüber der Standardbehandlung mit Ticagrelor oder

Prasugrel bei einer geringeren Inzidenz von Blutungen zeigen [26].

Im klinischen Alltag kann aufgrund von unerwünschten Wirkungen unter Prasugrel und Ticagrelor, wie z. B. Blutungen oder Dyspnoe unter Ticagrelor, eine Deeskalation/Umstellung auf Clopidogrel indiziert sein. Nicht aufschiebbare Eingriffe mit Blutungsrisiko oder die Notwendigkeit einer zusätzlichen oralen Antikoagulation können die Umstellung zur Reduktion des Blutungsrisikos notwendig machen. Insgesamt zeigen Registerdaten, dass während eines Krankenhausaufenthaltes zwischen 5 und 14 % der Patienten unter Prasugrel oder Ticagrelor eine Deeskalation benötigen. Diese Patienten weisen häufig Risikofaktoren auf, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, wie höheres Alter, geringeres Körpergewicht, vorangegangene transiente ischämische Attacken/Schlaganfälle, geplante Operationen oder Vorhofflimmern bzw. -flattern mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation [1, 2]. Auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wird bei 5–8 % der Patienten ein Wechsel zwischen P2Y12-Inhibitoren durchgeführt, wobei in den meisten Fällen eine Deeskalation vorgenommen wird [8]. Zusammenfassend werden aktuell zur Steuerung von Eskalation und Deeskalation der DAPT sowohl Plättchenfunktionsmessungen als auch die CYP2C19-Genotypisierung nur in speziellen klinischen Situationen wie z. B. bei schweren Blutungskomplikationen empfohlen [1, 8, 27]. Allerdings gibt es keine suffiziente Datenlage, die belegt, dass solche Strategien einer rein auf klinischen Parametern, wie z. B. dem Vorliegen eines erhöhten Blutungsrisikos, basierten Entscheidung zur Eskalation und Deeskalation der DAPT überlegen sind.

Verschiedene pharmakodynamische Studien haben die Effekte einer Deeskalation von Prasugrel oder Ticagrelor auf Clopidogrel untersucht. Wie zu erwarten, ist ein solcher Wechsel zum weniger potenten P2Y12-Inhibitor wie Clopidogrel mit einer Zunahme der Thrombozytenreaktivität verbunden. Wegen des unterschiedlichen Metabolismus sowie der Art der Rezeptorbindung erscheint ein Wechsel von Prasugrel zu Clopidogrel unproblematisch, da die aktiven Metabolite beider Arzneistoffe irreversibel an derselben Stelle des Rezeptors binden.

Bei der Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel besteht wegen der sehr kurzen Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel und der längeren Plasmahalbwertszeit von Ticagrelor das Risiko einer Interaktion und einer passageren Wirkungsabschwächung, welche mit einem erhöhten ischämischen Risiko assoziiert sein kann. So zeigte die SWAP-4-Studie eine erhöhte Thrombozytenreaktivität nach Deeskalation von Ticagrelor auf Clopidogrel bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom [28]. Durch die Gabe einer LD von Clopidogrel konnte diese Erhöhung zumindest partiell abgeschwächt werden. Daher sollte die Umstellung von Ticagrelor auf Clopidogrel mit einer LD von 600 mg, gegeben 24 h nach letzter Gabe von Ticagrelor, erfolgen (■ Abb. 1b).

Auch ist insbesondere in der akuten Phase (< 30 Tage) eines ACS zusätzlich mit einem erhöhten Thrombozytenumsatz und somit einer rascheren Abnahme der Plättchenfunktionshemmung bei Absetzen oder Umstellung der Therapie mit P2Y12-Inhibitoren zu rechnen [8]. In der akuten Phase sollte daher auch bei einer Deeskalation von Prasugrel auf Clopidogrel eine LD von 600 mg Clopidogrel erwogen werden ([8]; ■ Abb. 1b). Da die meisten Studien bei ACS hauptsächlich für Blutungsergebnisse gepowert waren, sind potenziell relevante Unterschiede in den ischämischen Ergebnissen schwierig zu evaluieren. Von daher sollte bei Patienten mit ACS eine Deeskalation insbesondere in den ersten 30 Tagen nach dem Akutereignis nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Leitlinien empfehlen keine Deeskalation der antithrombozytären Therapie in den ersten 30 Tagen nach ACS [2]. Das weitere Procedere sollte je nach Blutungs- und Ischämierisiko gemäß aktueller Leitlinien evaluiert werden (s. Kap. 6) [2].

Deeskalation der antithrombozytären Therapie

- Innerhalb der ersten 30 Tage nach ACS sollte eine Deeskalation nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
- Bei der Deeskalation von Prasugrel kann direkt auf Clopidogrel 75 mg umgesetzt werden.
- Bei der Deeskalation von Ticagrelor sollte wegen der potenziellen Interaktion 24 h

nach Ende von Ticagrelor mit einer LD von 600 mg Clopidogrel begonnen und mit einer Erhaltungsdosis von 75 mg täglich fortgeführt werden.

3.1.3 Wechsel zwischen Ticagrelor und Prasugrel

Bisher gibt es nur begrenzte Daten zur Umstellung zwischen den potenteren P2Y12-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor. Die SWAP-2-Studie untersuchte die pharmakodynamischen Effekte des Wechsels von Ticagrelor zu Prasugrel bei Patienten mit CCS. Es zeigte sich vorübergehend eine deutliche Erhöhung der Thrombozytenreaktivität nach dem Wechsel zu Prasugrel in der Erhaltungsdosis von 10 mg. Durch die Verabreichung einer LD von 60 mg Prasugrel konnte dieser passagere kurze Wirkverlust deutlich abgeschwächt werden [29].

Die wenigen verfügbaren Registerdaten deuten darauf hin, dass in der klinischen Praxis ein solcher Wechsel bei ca. 2 % und 4 % der Patienten vorkommt. Gründe für einen solchen Wechsel können Nebenwirkungen wie durch Ticagrelor verursachte Dyspnoe oder lokale Präferenzen sein.

Bei der Umstellung von Ticagrelor auf Prasugrel ist zu beachten, dass Ticagrelor eine reversible Hemmung des P2Y12-Rezeptors bedingt und eine relativ lange Plasmahalbwertszeit aufweist. Wegen der kürzeren Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von Prasugrel erscheint eine Interaktion denkbar. Daher sollte bei der Umstellung von Ticagrelor auf Prasugrel (wie auch Clopidogrel) ein Abstand von 24 h zur letzten Gabe von Ticagrelor eingehalten und die neue Therapie mit einer LD begonnen werden (■ Abb. 1b).

Wegen der irreversiblen P2Y12-Rezeptorbindung von Prasugrel sowie der kürzeren Halbwertszeit des aktiven Metaboliten erscheint aus pharmakokinetischer Sicht eine Umstellung von Prasugrel auf Ticagrelor unproblematisch. Dies konnte auch in einer pharmakodynamischen Studie nachgewiesen werden. Die Umstellung auf Ticagrelor war mit einer vorübergehend höheren Thrombozytenhemmung assoziiert. Die zusätzliche Verwendung einer LD von 180 mg Ticagrelor brachte keinen additiven Effekt.

Wechsel der antithrombozytären Therapie

- Bei einem Wechsel von Ticagrelor zu Prasugrel wird wegen möglicher Interaktion eine LD von 60 mg Prasugrel 24 h nach der letzten Gabe von Ticagrelor empfohlen.
- Beim Wechsel von Prasugrel zu Ticagrelor kann direkt ohne LD umgestellt werden.

3.2 Umstellung von intravenöser auf orale P2Y12-Inhibition im Kontext einer PCI

Cangrelor kann kompetitiv die irreversible Bindung der aktiven Metaboliten von Clopidogrel und Prasugrel an den P2Y12-Rezeptor hemmen [30]. Hingegen scheint es, dass es keine klinisch relevante Interaktion mit Ticagrelor gibt [31]. Für die klinische Anwendung ergeben sich 2 mögliche Szenarien: die Umstellung von einem oralen P2Y12-Inhibitor auf Cangrelor oder die Umstellung von Cangrelor auf einen oralen P2Y12-Inhibitor (■ Abb. 2).

Sowohl aus logistischen wie auch Kostengründen werden die meisten Patienten, die Cangrelor erhalten, zeitnah auf einen oralen P2Y12-Inhibitor umgestellt. Die Zulassung von Cangrelor empfiehlt den Beginn mit einer LD eines oralen P2Y12-Inhibitors (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) unmittelbar nach Absetzen der Cangrelor-Infusion. Alternativ dazu kann eine Anfangsdosis von Ticagrelor oder Prasugrel, jedoch nicht von Clopidogrel, 30 min vor Ende der Infusion verabreicht werden. Die Empfehlungen basieren auf der begrenzten Datenlage bei Zulassung, berücksichtigen aber nicht neuere Forschungsergebnisse der letzten 10 Jahre.

Wenn eine direkte Umstellung auf Clopidogrel vorgesehen ist, erscheint dennoch die Empfehlung in der Zulassung mit Gabe einer LD von Clopidogrel erst unmittelbar am Ende der Therapie mit Cangrelor sinnvoll. Studien hatten gezeigt, dass vermutlich bedingt durch die sehr kurze Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel, dieser nur nach Absetzen von Cangrelor eine ausreichende Wirkung entfalten kann [32]. Bei Gabe unter Cangrelor ist die P2Y12-Inhibition nach Ende der Cangrelor-Wirkung nicht sichergestellt, da der aktive Metabolit von Clopidogrel unter Cangrelor nicht oder nur sehr begrenzt

Empfehlungen und Stellungnahmen

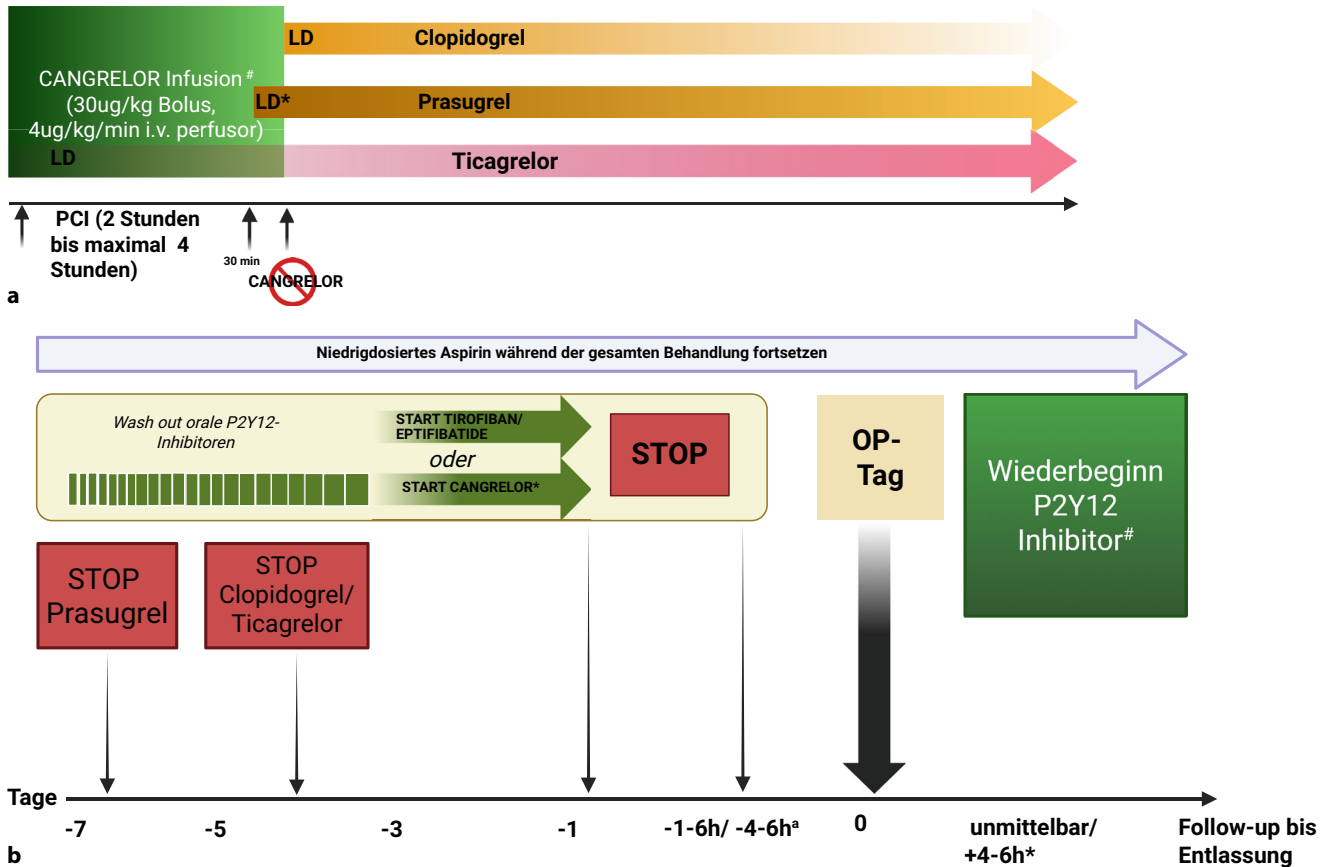


Abb. 2 **a** Umstellung von Cangrelor zu oralen P2Y12-Inhibitoren im Rahmen einer PCI und **b** Bridging mit intravenösen antithrombozytären Substanzen im Kontext nicht aufschiebbarer Operationen. Legende: (a) LD „Loadingdosis“ (Aufsättigungsdosis), *Sternchen*: laut Fachinformation LD Prasugrel 30 min vor Ende der Cangrelor-Infusion geben; gemäß Studienlage aber bis 2 h vor Absetzen möglich. *Raute* GP-IIb/IIIa-Inhibitoren sind eine gleichwertige Option zu Cangrelor bei spezifischen kardialen Szenarien (s. Abschn. 2.2 und **Tab. 1**). Legende: **b** OP Operation, ASS Acetylsalicylsäure. *Sternchen*: bei kardialen Operationen Cangrelor bevorzugt. ^a Cangrelor sollte 1–6 h und GPI-IIb/IIIa-Inhibitoren sollten 4–6 h vor nichtkardialen Operationen pausiert werden [17]. *Raute* Nach kardialen Eingriff sollte der Beginn mit einem P2Y12-Inhibitor frühzeitig erfolgen. Nach nichtkardialen Eingriff sollte Clopidogrel (LD 300–600 mg) bis 4–6 h nach Cangrelor gestartet werden. Wenn orale Medikamenteneinnahme nicht möglich, dann Wiederbeginn Cangrelor mit 0,75 µg/kg/min (kein Bolus) über mindestens 48 h und für eine maximale Zeit von 7 Tagen. (Adaptiert nach [8, 17, 19])

an den Rezeptor binden kann und rasch eliminiert wird. Allerdings ist die Strategie mit Gabe einer LD von Clopidogrel erst nach Ende von Cangrelor mit einer kurzfristigen, ggf. aber ausgeprägten Abnahme der P2Y12-Inhibition verbunden [33], da die plättchenhemmende Wirkung von Cangrelor schnell abfällt und Clopidogrel selbst bei Gabe einer hohen LD von 600 mg mindestens 2 h zur vollen Wirkung benötigt ([34]; **Abb. 2a**). Wenn dieser passagere Verlust der Thrombozyteninhibition vermieden werden soll, kann die Umstellung von Cangrelor auf Prasugrel oder Ticagrelor wie dargestellt erwogen werden (**Abb. 2a**).

Alternativ kann, wenn langfristig die Therapie mit Clopidogrel geplant ist, auch

eine Umstellung von Cangrelor auf Clopidogrel mit dem Zwischenschritt einer LD von Prasugrel erfolgen. Die Gabe von Prasugrel ist auch unter Cangrelor unter bestimmten Bedingungen möglich. Zum anderen kann nach Gabe von Prasugrel unproblematisch mit einer Erhaltungstherapie mit Clopidogrel fortgefahren werden, da hier keine relevante Interaktion vorliegt [35].

Bei Umstellung von Cangrelor auf Prasugrel muss ebenfalls, wie bei Clopidogrel, die potenzielle Interaktion bei der P2Y12-Rezeptorbindung des aktiven Metaboliten von Prasugrel mit Cangrelor beachtet werden. Basierend auf frühen pharmakodynamischen Studien, wird in der Zulassung empfohlen, Prasugrel nicht früher

als 30 min vor Beenden von Cangrelor zu geben (**Abb. 2a**). Allerdings ist die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von Prasugrel mit im Mittel ca. 7 h deutlich länger als die von Clopidogrel [36]. In einer randomisierten, pharmakodynamischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine LD von 60 mg Prasugrel ihre Wirkung entfalten kann, auch wenn diese unter Cangrelor gegeben und Cangrelor anschließend noch 2 h fortgeführt wurde [33]. Mit dieser frühen Gabe von Prasugrel konnte auch der passagere Verlust der durch P2Y12-Rezeptorbindung vermittelten Thrombozytenhemmung vermieden werden. Daher erscheint (abweichend von der Zulassung) bei Umstellung von Cangrelor auf Prasugrel die Gabe einer LD von Prasugrel 60 mg

120–30 min vor Ende der Infusion mit Cangrelor möglich.

Bei Umstellung von Cangrelor auf Ticagrelor ist mit keinen klinisch relevanten Interaktionen zu rechnen. Studien konnten nachweisen, dass eine frühe Gabe von Ticagrelor 180 mg 2 h vor Absetzen von Cangrelor wirksam ist und zudem mit dieser frühen Gabe ein passagerer Verlust der Thrombozyteninhibition nach Absetzen von Cangrelor vermieden werden kann [33]. Auch die Therapie mit Ticagrelor sollte mit einer LD (180 mg) begonnen werden (▣ Abb. 2a).

Cangrelor & orale P2Y12-Inhibitoren

- Bei Umsetzen von Cangrelor auf Clopidogrel darf dieses erst unmittelbar nach Ende von Cangrelor gegeben werden (600 mg LD).
- Bei Umstellung auf Ticagrelor sollte eine LD von 180 mg 1–2 h vor Absetzen von Cangrelor gegeben werden.
- Bei Umstellung auf Prasugrel sollte ebenfalls eine LD von 60 mg vor Absetzen von Cangrelor gegeben werden: laut Fachinformation 30 min zuvor, gemäß Studienlage aber bis 2 h vor Absetzen möglich.

3.3. Bridging

Die Umstellung einer oraler Thrombozytenaggregationshemmung auf intravenöse Therapie (s. Kapitel 2.2) entspricht nicht dem in der Zulassung genannten Anwendungsgebiet von GPI oder Cangrelor. Dennoch existieren klinische Szenarien, in denen ein solches Vorgehen medizinisch sinnvoll sein kann, wie beispielsweise bei Patienten mit einer Indikation zur dualen antithrombozytären Therapie (z. B. nach rezentem STEMI), bei denen es vor einer nicht aufschiebbaren Operation mit relevantem Blutungsrisiko erforderlich ist, die orale P2Y12-Inhibition zu pausieren.

3.3.1 Bridging vor kardialen Operationen

Die beste Datenlage für perioperatives Bridging vor kardialen Eingriffen liegt für Cangrelor vor [18]. Pharmakodynamische Untersuchungen zeigen [8], dass eine Umstellung der oralen P2Y12-Inhibitoren auf Cangrelor prinzipiell möglich ist. Da die Wirkung aller oralen P2Y12-Inhibito-

ren mehrere Tage nach Absetzen anhält, erscheint der Beginn mit Cangrelor frühestens 24 h nach Ende der oralen Therapie sinnvoll. Der Zeitpunkt sollte individuell unter Berücksichtigung der klinischen Umstände, Komorbiditäten und der angestrebten Intensität der Thrombozyteninhibition festgelegt werden. Basierend auf pharmakodynamischen Annahmen erscheint ein Start mit Cangrelor sinnvoll, nach 3 bis 4 Tagen nach Absetzen von Prasugrel bzw. 2 bis 3 Tage nach Absetzen von Clopidogrel oder Ticagrelor ([8]; ▣ Abb. 2b). Durch die gute Steuerbarkeit der Thrombozyteninhibition unter Cangrelor kann die Unterbrechung der Thrombozyteninhibition für den Eingriff auf die minimale Zeit begrenzt werden.

3.3.2 Bridging vor nichtkardialen Operationen

Bei Patienten mit kürzlich erfolgter PCI, die sich einer nichtkardialen Operation unterziehen müssen, sollte die perioperative antithrombozytäre Therapie interdisziplinär abgestimmt werden, um Blutungs- und Stentthromboserisiken angemessen gegeneinander abzuwägen. Bei diesem Patientenkollektiv wird empfohlen, ASS perioperativ fortzuführen, sofern das Blutungsrisiko dies erlaubt; bei fehlender PCI in der Vorgeschichte ist eine Pausierung von ASS für bis zu 3 Tage vertretbar. Ist eine Unterbrechung eines P2Y12-Inhibitors erforderlich, sollte Ticagrelor 3 bis 5 Tage, Clopidogrel 5 Tage und Prasugrel 7 Tage vor der nichtkardialen Operation pausiert werden ([17]; ▣ Abb. 2b). Ein Bridging mit intravenösen Substanzen (Eptifibatid, Tirofiban oder Cangrelor) ist nicht grundsätzlich empfohlen, kann jedoch in seltenen Ausnahmefällen bei hohem Stentthromboserisiko erwogen werden [17]. Eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik kann den optimalen Zeitpunkt der Therapieunterbrechung unterstützen, wobei bislang weder ein standardisiertes Testverfahren noch valide Grenzwerte für das Blutungsrisiko bei nichtkardialen Operationen definiert sind [17].

Wurde die antithrombozytäre Therapie für nichtkardiale Operationen unterbrochen, sollte diese postoperativ so früh wie möglich (innerhalb von 48 h) in Abhängigkeit vom individuellem Blutungs- und Ischämierisiko wieder aufgenommen wer-

den. Bei Patienten mit Bridging wird ein Wiederbeginn der oralen P2Y12-Inhibition üblicherweise etwa 4–6 h nach dem Eingriff empfohlen (Clopidogrel LD 300 mg) ([17]; ▣ Abb. 2b). Die Leitlinien geben eine generelle Empfehlung zur Wiederaufnahme der antithrombozytären Therapie so früh wie möglich, in der Regel innerhalb von 24–48 h, ohne jedoch zu spezifizieren, wie dies konkret für Ticagrelor oder Prasugrel erfolgen soll.

Bridging mit intravenösen Thrombozyteninhibitoren

- Bridging von oraler auf intravenöse Thrombozytenaggregationshemmung ist eine Off-label-Anwendung und nur bei ausgewählten Hochrisikopatienten in interdisziplinärer Abstimmung zu erwägen.
- Die Infusion sollte 2 bis 4 Tage (bei kardialen Operationen) oder 3 bis 7 Tage (bei nichtkardialen Operationen) nach Absetzen des oralen Inhibitors gestartet werden. Eine Prüfung der Thrombozytenfunktion kann den optimalen Zeitpunkt eingrenzen.
- Postoperativ Wiederaufnahme der P2Y12-Inhibition (LD Clopidogrel) so früh wie möglich; nach Bridging in der Regel 4–6 h postoperativ.

4. Individuelle Therapieoptionen bei speziellen klinischen Szenarien

Als standardisierte, leitlinienbasierte Therapieempfehlung wurde in den letzten Jahren die konventionelle DAPT, bestehend aus ASS plus einem potenten P2Y12-Inhibitor, für mindestens 12 Monate nach ACS und 6 Monate nach PCI bei einem CCS empfohlen. Mehrere randomisierte Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit anderer DAPT-Strategien bewertet und die Länge und/oder Intensität der DAPT angepasst, um vor allem das Blutungsrisiko zu mindern und damit die Prognose zu verbessern. Diese Strategien umfassen eine kurzzeitige DAPT, gefolgt von einer ASS- oder P2Y12-Inhibitor-Monotherapie, einer ungesteuerten oder einer Thrombozytenfunktions- oder Genotypgesteuerten Deeskalation der P2Y12-Inhibition, wie zuvor bereits dargestellt. Auch die verlängerte DAPT oder die Kombination aus ASS plus niedrig dosiertem Rivaroxaban hat sich als vorteilhaft bei be-

stimmten Patientengruppen erwiesen. Zur Stratifizierung des Blutungs- und Thromboserisikos wurden im Laufe der Jahre mehrere Risikorechner, Vorhersagetools und Bewertungsmodelle vorgeschlagen. Das PARIS-Risikomodell ist eines der ersten validierten Instrumente zur Vorhersage von Thrombose- und Blutungsereignissen bei PCI-Patienten, wird jedoch heute überwiegend nur noch als historische Referenz betrachtet [37]. Es besteht aus 2 verschiedenen Vorhersagemodellen, eines für ischämische Ereignisse und eines zur Beurteilung relevanter Blutungen nach BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Dementsprechend können Patienten in 3 Risikogruppen eingeteilt werden (geringes Risiko: <3, mittleres Risiko: 3–7 und hohes Risiko: ≥8 Punkte). Zu den unabhängigen Prädiktoren für wiederkehrende thrombotische Komplikationen gehörten unter anderem ACS, vorherige Revaskularisierung, Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörungen und für schwere Blutungen ein höheres Alter, erhöhter Body-Mass-Index, gleichzeitige Einnahme von Antikoagulanzen und Nierenfunktionsstörung. Ein weiteres gut definiertes, praktikables Instrument ist der PRECISE-DAPT-Score [38], ein aus 5 Elementen bestehender Risikoscore – Alter, Kreatinin-Clearance, Hämoglobinspiegel, Anzahl weißer Blutkörperchen und frühere Spontanblutungen. Dieser Score bietet ein Hilfsmittel zur Vorhersage schwerer oder geringfügiger TIMI-Blutungen (Thrombolyse bei MI) während der DAPT bei PCI-Patienten.

4.1 Umstellung der antithrombozytären Therapie bei Patienten mit oraler Antikoagulation

4.1.1 Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmung und gerinnungshemmender Therapie

Patienten mit Indikation für eine antithrombozytäre Therapie aufgrund ihrer Gefäßerkrankungen und neu gestellter Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) sollten entsprechend dem zeitlichen Verlauf umgestellt werden. Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten nach PCI, die DAPT in Kombination mit OAK unter Abwägen des ischämischen Risikos zu begrenzen. Die Therapie mit ASS

kann in vielen Fällen nach wenigen Tagen beendet werden [1, 39].

Eine vorbestehende potente P2Y12-Hemmung sollte auf Clopidogrel in der Kombinationstherapie umgestellt werden. Unabhängig der Dauer der ASS-Therapie sollte die duale Therapie mit Clopidogrel und bevorzugt einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) in Abhängigkeit des Risikos für bis zu 12 Monate nach der PCI fortgesetzt werden [39]. Eine laufende Studie vergleicht derzeit die Kombinationstherapie zwischen einer potenteren vs. schwächeren P2Y12-Inhibition in der Kombinationstherapie (EPIDAURUS, clinicaltrials.gov NCT04981041). Entsprechend dem Risiko für rezidivierende ischämische Ereignisse kann die Dreifachtherapie bis zu einem Monat nach ACS/PCI fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit CCS unter antithrombozytärer Monotherapie und neu gestellter Indikation für eine OAK (i. d. R. bei neu diagnostiziertem Vorhofflimmern) sollte auf eine DOAK-Monotherapie umgestellt werden, falls keine PCI in den letzten 6 Monaten erfolgte. Ansonsten sollte bis 6 Monate nach PCI die duale Therapie mit Clopidogrel und DOAK fortgesetzt werden [39, 40].

4.2. Deeskalation und Verkürzung der DAPT bei hohem Blutungsrisiko

Zu den Strategien zur Verringerung des Blutungsrisikos gehören die geführte oder ungeführte („guided/unguided“) Deeskalation und die Verkürzung der Dauer der DAPT. Eine kurze DAPT (1 bis 3 Monate), gefolgt von einer antithrombozytären Monotherapie, wurde in großen klinischen Studien umfassend hinsichtlich Risiken und Nutzen im Gegensatz zur Standard-DAPT untersucht. Die meisten dieser Studien zeigten, dass ein frühes Absetzen des P2Y12-Inhibitors das Blutungsrisiko reduzierte, ohne dass es zu einem signifikanten Anstieg ischämischer Ereignisse kam. In diesen Studien wurden jedoch überwiegend Patienten mit geringem Risiko für wiederkehrende ischämische/thrombotische Komplikationen eingeschlossen, und die statistische Analyse war hinsichtlich der Endpunkte in einigen Fällen nicht aussagekräftig. Aus klinischer Sicht können Patienten mit stabiler

atherosklerotischer Erkrankung ohne komplexe Eingriffe und geringem klinischem Risiko durch eine kurze DAPT-Dauer und anschließende ASS-Monotherapie behandelt werden, um Prognose und Compliance zu verbessern. Sogenannte „ultrakurze“ DAPT-Behandlungsdauern sind Patienten mit hohem Blutungsrisiko vorbehalten: Hier konnte unter anderem die MASTER DAPT-Studie zeigen, dass bei Verwendung von Drug-eluting-Stents (DES) der neueren Generation eine Verkürzung der DAPT mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht und bezüglich des klinischen Nettonutzens nicht unterlegen ist. Auch in der SMART-CHOICE-, STOPDAPT-2- und STOPDAPT-2 ACS-Studie war die Clopidogrel-Monotherapie nach 1 bis 3 Monaten DAPT der 12-monatigen DAPT nicht unterlegen. Basierend auf der aktuellen Evidenz, kann eine P2Y12-Inhibitor-Monotherapie nach einer anfänglichen kurzen DAPT als Alternative zur Standard-DAPT in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn das Blutungsrisiko sehr hoch ist, sofern keine ischämischen Ereignisse aufgetreten sind [1].

Die GLOBAL LEADERS-Studie verglich eine 1-monatige DAPT gefolgt von einer 23-monatigen Ticagrelor-Monotherapie im Vergleich zu einer 12-monatigen DAPT gefolgt von einer ASS-Monotherapie bei einer großen Kohorte von CCS/ACS-Patienten. Mit diesem Ansatz gelang es nicht, die Gesamttodesrate und das Auftreten von erneuten Myokardinfarkten mit Q-Welle signifikant zu reduzieren. In die nachfolgende TWILIGHT-Studie wurde bei Hochrisiko-PCI-Patienten eine 3-monatige DAPT-Behandlung mit Ticagrelor gefolgt von einer Ticagrelor-Monotherapie für weitere 12 Monate mit der Kombination aus Ticagrelor plus ASS verglichen. Die Ticagrelor-Monotherapie reduzierte den primären Endpunkt relevanter BARC-Blutungen signifikant und war bezüglich des Auftretens ischämischer Endpunkte gleichwertig.

Ein weiterer Ansatz ist die Phänotyp- oder Genotyp-gesteuerte Thrombozytenaggregationshemmung. Dies zielt darauf ab, Patienten mit CYP2C19-loss-of-function-Mutationen oder unzureichender Clopidogrel-Wirkung besser zu behandeln, doch der klinische Nutzen entsprechender Tests bleibt aufgrund widersprüchlicher

Studiendaten unklar. Ein wichtiger Aspekt dabei ist, dass diese Limitation bereits in mehreren Deeskalationsstudien thematisiert wurde, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis zusätzlich einschränkt. Daher ist die Messung der Thrombozytenreaktivität unter Thrombozyteninhibition (Phänotypisierung) bisher nicht Teil des Risikoscreenings im klinischen Alltag, sondern eher eine Ausnahme bei Hochrisikopatienten und im Rahmen der Deeskalation von Prasugrel bzw. Ticagrelor auf Clopidogrel.

4.3. Verlängerung der DAPT bei hohem Ischämierisiko

Bei Patienten mit hohem Risiko für erneute ischämische Ereignisse insbesondere Myokardinfarkte und niedrigem Blutungsrisiko sollte zusätzlich zu ASS eine verlängerte Therapie mit einer zweiten antithrombotischen Substanz (Clopidogrel Standarddosis, Ticagrelor 60 mg 2-mal täglich, Prasugrel Standarddosis oder Rivaroxaban 2,5 mg 2-mal täglich) erwogen werden [2]. In der DAPT-Studie wurde eine 30-monatige DAPT (ASS + Clopidogrel oder Prasugrel) mit einer standardmäßigen 12-monatigen DAPT bei Teilnehmern mit stabiler KHK oder ACS verglichen. Hier reduzierte eine verlängerte DAPT die Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, allerdings auf Kosten einer erhöhten Blutungsrate und Mortalität. Der Nutzen von Langzeitstrategien bei Hochrisiko-ACS-Patienten wurde in der PEGASUS-TIMI 54-Studie untersucht, in der Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte entweder 2-mal täglich 90 mg Ticagrelor, 2-mal täglich 60 mg Ticagrelor oder Placebo zusätzlich zu ASS erhielten. Nach 3 Jahren war Ticagrelor 60 mg zusätzlich zu ASS mit einem Nettonutzen bei Patienten mit Zustand nach MI und ohne hohem Blutungsrisiko verbunden.

Die Therapie mit ASS + Rivaroxaban in niedriger Dosis erwies sich bei der Vorbeugung von MACE bei Patienten mit KHK und mehreren Risikofaktoren und bei der Vorbeugung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit pAVK überlegen, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für schwere Blutungen [41].

Diese längerfristige kombinierte Sekundärprävention sollte in Betracht ge-

zogen werden bei Patienten mit hohem ischämischem Risiko (z. B. Patienten mit Diabetes mellitus, rezidivierendem Myokardinfarkt, Mehrgefäßerkrankung oder chronischer Nierenerkrankung und pAVK) und ohne wesentliches Blutungsrisiko [42].

Fazit für die Praxis

Verschiedene klinische Szenarien können eine Umstellung der antithrombozytären Therapie erfordern. Dabei sind neben dem individuellen Risiko des Patienten auch Medikamenteninteraktionen und andere pharmakologische Aspekte zu beachten. Wenn dies erfolgt, sind Therapieumstellungen meist problemlos möglich und erlauben eine gezielte, an die individuellen Sicherheitsbedürfnisse des Patienten angepasste Therapie.

Korrespondenzadresse



Dr. Diona Gjermeni

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland
diona.gjermeni@uniklinik-freiburg.de



Prof. Dr. Christoph B. Olivier

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland
christoph.olivier@uniklinik-freiburg.de

Danksagung. Wir danken Marine Campos für die Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen.

Förderung. Für diese Arbeit wurde keine Förderung erhalten.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Datenverfügbarkeit. Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind in diesem Artikel enthalten.

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren: D. Gjermeni, T. Geisler, K.A.L. Müller, D. Trenk, T. Petzold, J. Mehilli, B.H. Rauch, T.K. Rudolph, S. Waßmann, W. Hochholzer und C.B. Olivier finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <https://herzmedizin.de/dgk/leitlinien> bei der entsprechenden Publikation.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
2. European Heart Journal | Oxford Academic (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/38/3720/7243210?login=false>. Zugegriffen: 20. Okt. 2024
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
4. European Society of Cardiology (2017) 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 39(3):213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al (2009) Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary

- Syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al (2007) Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
 7. Franchi F, Angiolillo DJ (2015) Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 12(1):30–47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.156>
 8. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ et al (2017) International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation* 136(20):1955–1975. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>
 9. Collet JP, Thiele H, Barbatto E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
 10. Zeymer U, Hohlfeld T, Dahl JV, Erbel R, Münzel T, Zahn R et al (2017) Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i.v. and 300 mg p.o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost* 117(03):625–635. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0650>
 11. Frelinger AL, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR et al (2006) Residual Arachidonic Acid–Induced Platelet Activation via an Adenosine Diphosphate–Dependent but Cyclooxygenase-1– and Cyclooxygenase-2–Independent Pathway: A 700-Patient Study of Aspirin Resistance. *Circulation* 113(25):2888–2896. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596627>
 12. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators for the C (2000) Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting. *Circulation* 102(6):624–629. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.6.624>
 13. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA (2010) Metabolism and Disposition of the Thienopyridine Antiplatelet Drugs Ticlopidine, Clopidogrel, and Prasugrel in Humans. *J Clin Pharmacol* 50(2):126–142. <https://doi.org/10.1177/0091270009343005>
 14. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J et al (2019) Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 381(16):1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
 15. Husted S, Van Giezen JJJ (2009) Ticagrelor: The First Reversibly Binding Oral P2Y₁₂ Receptor Antagonist. *Cardiovasc Ther* 27(4):259–274. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00096.x>
 16. Franchi F, Rollini F, Muñoz-Lozano A, Rae Cho J, Angiolillo DJ (2013) Cangrelor: a review on pharmacology and clinical trial development. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 11(10):1279–1291. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.837701>
 17. Halvorsen S, Mehilli J, Casseese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbatto E et al (2022) 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the

Switching antithrombotic therapy: Drug interactions and practical implementation—Recommendations of the German Cardiac Society (DGK). From the Committee for Clinical Practice and Guidelines in cooperation with the Working Group on Cardiovascular Hemostasis and Antithrombotic Therapy (AG19), the Working Group on Clinical Pharmacology (AG22) and the Working Group on Interventional Cardiology (AG6)—AGIK

Antithrombotic therapy plays a central role in the prevention and treatment of thromboembolic events. Individual tailoring of therapy is often necessary to address patients' specific needs and to minimize risks. In this context, it is essential to consider various clinical factors, such as age, the presence of comorbidities and concomitant medications. In addition to acetylsalicylic acid (ASA), commonly used treatment options include oral and intravenous P2Y₁₂ inhibitors. Indications for de-escalation or escalation of antiplatelet therapy consider various aspects such as: adverse drug reactions, presence of contraindications to standard therapy and an increased risk of ischemic or bleeding events. Furthermore, changes in antithrombotic therapy may be required when treatment must be interrupted due to a surgical procedure or another intervention. Careful risk assessments and considerations of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the respective agents are necessary to determine the optimal therapeutic strategy and to avoid complications. This recommendation summarizes the pharmacological interactions and provides practical guidance on switching antithrombotic therapy.

Keywords

Acute coronary syndrome · Coronary artery disease · Antithrombotic therapy · Antiplatelet therapy · Interventional cardiology

- European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 43(39):3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
18. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummalala PE, Hutrya M, Welsby JJ et al (2012) Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 307(3):265–274. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2002>
 19. ESC Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-Guidelines-on-non-cardiac-surgery-cardiovascular-assessment-and-managem>
 20. Angiolillo DJ, Saucedo JF, DeRaad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan T et al (2010) Increased Platelet Inhibition After Switching From Maintenance Clopidogrel to Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC Adv* 56(13):1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.072>
 21. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R et al (2010) Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study. *Circulation* 121(10):1188–1199. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456>
 22. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt DL, Bonello L et al (2019) Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 12(16):1521–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.034>
 23. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G et al (2022) Comparative effects of guided vs. potent P2Y₁₂ inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 43(10):959–967. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab836>
 24. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T et al (2017) Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet* 390(10104):1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
 25. Kim CJ, Park MW, Kim MC, Choo EH, Hwang BH, Lee KY et al (2021) Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 398(10308):1305–1316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8)
 26. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, Van'T Hof AWJ, Van Der Harst P et al (2019) A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med* 381(17):1621–1631. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
 27. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM et al (2022) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*

- 112(5):959–967. <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>
28. Franchi F, Rollini F, Rivas Rios J, Rivas A, Agarwal M, Kureti M et al (2018) Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-4 Study. *Circulation* 137(23):2450–2462. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033983>
 29. Angiolillo DJ, Curzen N, Gurbel P, Vaitkus P, Lipkin F, Li W et al (2014) Pharmacodynamic Evaluation of Switching From Ticagrelor to Prasugrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *JACC Adv* 63(15):1500–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.032>
 30. Dovlatova NL, Jakubowski JA, Sugidachi A, Hepinstall S (2008) The reversible P2Y12 antagonist cangrelor influences the ability of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel to produce irreversible inhibition of platelet function. *J Thromb Haemost* 6(7):1153–1159. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03020.x>
 31. Schneider DJ, Agarwal Z, Seecheran N, Keating FK, Gogo P (2014) Pharmacodynamic Effects During the Transition Between Cangrelor and Ticagrelor. *JACC Cardiovasc Interv* 7(4):435–442. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.017>
 32. Steinhubl SR, Oh JJ, Oestreich JH, Ferraris S, Charnigo R, Akers WS (2008) Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: Pharmacodynamic evidence of a competitive effect. *Thromb Res* 121(4):527–534. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.05.020>
 33. Hochholzer W, Kleiner P, Younas I, Valina CM, Löffelhardt N, Amann M et al (2017) Randomized Comparison of Oral P2Y12-Receptor Inhibitor Loading Strategies for Transitioning From Cangrelor. *JACC Cardiovasc Interv* 10(2):121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.004>
 34. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K et al (2005) Time Dependence of Platelet Inhibition After a 600-mg Loading Dose of Clopidogrel in a Large, Unselected Cohort of Candidates for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 111(20):2560–2564. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160869.75810.98>
 35. Hochholzer W, Amann M, Titov A, Younas I, Löffelhardt N, Riede F et al (2016) Randomized Comparison of Different Thienopyridine Loading Strategies in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 9(3):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.10.036>
 36. Small DS, Li YG, Ernest CS, April JH, Farid NA, Payne CD et al (2011) Integrated Analysis of Pharmacokinetic Data Across Multiple Clinical Pharmacology Studies of Prasugrel, a New Thienopyridine Antiplatelet Agent. *J Clin Pharmacol* 51(3):321–332. <https://doi.org/10.1177/0091270010367429>
 37. Baber U, Mehran R, Giustino G, Cohen DJ, Henry TD, Sartori S et al (2016) Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *JACC Adv* 67(19):2224–2234. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.064>
 38. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F et al (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(10073):1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
 39. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al (2024) 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
 40. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et al (2019) Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 381(12):1103–1113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143>
 41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
 42. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR et al (2020) Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 382(21):1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.