

Prasugrel in der Akut- und Nachbehandlung des akuten Koronarsyndroms: Wie ist der aktuelle Stand?

Prasugrel for acute and long-term treatment of patients with acute coronary syndromes: what is state-of-the-art?

Autoren

S. Silber¹ T. M. Helms² C. Garlichs³ H.-R. Arntz⁴ J. Weil⁵ H. Ince⁶ T. Klingenheben⁷
S. Hoffmann⁸ E. Boudriot⁹ H. Steiger¹⁰ C. Zugck¹¹

Institut

¹ Institutsangaben am Ende der Arbeit

Kardiologie

Schlüsselwörter

- ▶ Prasugrel
- ▶ Clopidogrel
- ▶ Akutes Koronarsyndrom

Keywords

- ▶ Prasugrel
- ▶ Clopidogrel
- ▶ acute coronary syndrome

eingereicht 9.12.2010
akzeptiert 17.2.2011

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0031-1272567
Online Publikation: 22.3.2011
Dtsch Med Wochenschr 2011;
136: 782–785 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Sigmund Silber,
F.A.C.C., F.E.S.C.
Kardiologische Praxis und
Praxisklinik
Akademische Lehrpraxis
der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Am Isarkanal 36
81379 München
eMail sigmund@silber.com

Einleitung



Bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) mit oder ohne ST-Streckenhebung ist die antithrombozytäre Therapie auch in den neuesten Leitlinien unverändert zentraler Bestandteil, speziell bei notwendiger oder zumindest geplanter Koronarintervention (PCI) [15]. Durch die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) mit Clopidogrel oder Prasugrel (duale Anti-Plättchen-Therapie, DAPT) kann das ereignisfreie Überleben bei allen Behandlungsstrategien des ACS deutlich verbessert werden. Obwohl die DAPT das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse akut und in den folgenden 12 Monaten grundsätzlich senkt, reagieren viele Patienten nur unzureichend oder gar nicht auf Clopidogrel, sodass das Risiko für Stentthrombosen, Myokardinfarkte oder kardial bedingten Tod erhöht ist. Andererseits ist das Blutungsrisiko bei DAPT grundsätzlich substanzial erhöht. Trotz dieser Risiken ist belegt, dass die DAPT bei ACS in der Akut- und Nachbehandlung eine günstige Risiko-Nutzen-Relation aufweist. Bei ACS wird grundsätzlich eine 12-monatige DAPT in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gefordert – unabhängig davon, ob bzw. welcher Stent implantiert wurde [15].

Grundlagen



Clopidogrel ist das klassische Thienopyridin zur DAPT mit guter Verträglichkeit und geringem Blutungsrisiko, weist aber folgende Limitationen auf:

1. Eine zeitliche Latenz des Wirkungseintritts von bis zu 6 h, so dass bei Koronarintervention zum Erreichen einer optimalen Thrombozytenhemmung idealerweise eine Vorbehandlung der Patienten erfolgen sollte, z.B. mit einer Initialdosis von 300–600 mg. Dies ist naturgemäß in der Notfallsituation zeitlich nur in begrenztem Maße möglich.

2. Bisher ungeklärte optimale Dosierung: In einer neueren Studie mit erhöhter Initialdosis (z.B. 600 mg) und kurzfristig erhöhter Erhaltungsdosis (150 statt 75 mg/d) konnte keine signifikante Verbesserung der klinischen Wirksamkeit belegt werden [7]. Eine mögliche „Clopidogrelresistenz“, die bei 20–40% gemessen wurde [1], kann durch Verdoppelung der Dosis (150 mg/d) auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs nicht durchbrochen werden [10].
3. Begrenzte Wirksamkeit von Clopidogrel: Die potentielle Wirkungsabschwächung von Clopidogrel durch Interaktion mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist komplex und wird kontrovers diskutiert: Pharmakologische Studien mit Surrogatendpunkten zeigten eine reduzierte Clopidogrelwirkung auf die Thrombozyten-Aggregationshemmung [1]. Obwohl die stärksten Hinweise für eine messbare Interaktion von PPI mit Clopidogrel für Omeprazol vorliegen [1], konnte dies in der einzigen randomisierten Studie für Omeprazol nicht bestätigt werden [2]. Grundsätzlich wird im neuesten Consensus-Dokument der US-amerikanischen kardiologischen und gastroenterologischen Fachgesellschaften eine klinisch relevante Wirkungsabschwächung durch PPI, insbesondere bei „poor clopidogrel metabolizers“, nicht ausgeschlossen [1]. Unabhängig hiervon bleibt die Tatsache, dass Patienten mit ungenügender Thrombozyten-Aggregationshemmung unter Clopidogrel ein signifikant erhöhtes Risiko für relevante koronare Ereignisse aufweisen [3, 12].

Prasugrel ist ein neues Thienopyridin zur DAPT bei ACS und geplanter Koronarintervention. Für den Einsatz in der klinischen Routine sind verschiedene Aspekte zu diskutieren, um im Kontext der vorliegenden Daten die Rolle von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel in die Strategie zur Behandlung des ACS evidenzbasiert zu integrieren.

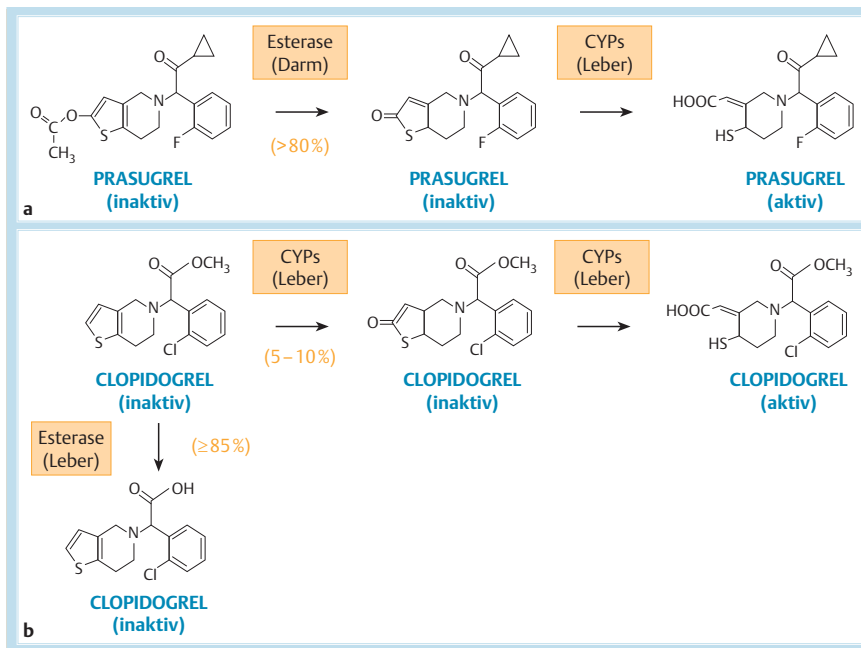


Abb. 1 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Metabolisierung von **a**) Prasugrel und **b**) Clopidogrel. CYP = Cytochrom P. Vereinfachte Modifikation nach [5] und mit freundlicher Unterstützung von Prof. Dr. K. Schrör, Düsseldorf.

Pharmakologische Eigenschaften von Clopidogrel und Prasugrel

Beide Substanzen unterscheiden sich neben Gemeinsamkeiten wesentlich: Sie liegen beide als sogenanntes „Pro-Drug“ vor. Nach erster Verstoffwechslung durch Esterasen benötigen sie weitere Aktivierungsschritte durch die Arzneimittel-metabolisierende Cytochrom-P-450-Enzymfamilie in der Leber (► **Abb. 1**). Esterasen hydrolysieren etwa 85% des resorbierten Clopidogrels in einen inaktiven Metaboliten. Nach einer Cytochrom-P-450-abhängigen Biotransformation (erfordert zwei Schritte) wird nur ca. 10–15% als aktiver Clopidogrel-Metabolit gebildet. Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation wird erst nach 2–6 Stunden nachgewiesen – in Abhängigkeit von Dosis und individueller Prädisposition. Im Gegensatz dazu wird Prasugrel durch Esterasen unmittelbar und nahezu vollständig zum ersten Intermediärmetaboliten aktiviert, der mit Hilfe eines nur einschrittigen Metabolisierungsprozesses im Cytochrom-P-450-System effektiv in den finalen aktiven Metaboliten überführt wird (ca. 10-mal mehr aktiver Prasugrel-Metabolit im Vergleich zu Clopidogrel, 60 mg vs. 600 mg Initialdosis). Bereits 30 Minuten nach oraler Aufnahme ist eine signifikante Hemmung der Thrombozytenaggregation nachzuweisen, somit wirkt Prasugrel nicht nur zuverlässiger sondern auch schneller als Clopidogrel [20].

Darüber hinaus unterliegt das zur Metabolisierung von Clopidogrel entscheidende Enzym, das Cytochrom CYP2C19, einer genetischen Variabilität (Polymorphismus). Entsprechend variabel ist die Verstoffwechslungsrate beim jeweiligen Patienten: bei einem „schlechten“ Metabolisierer zeigt sich nur eine schwache oder gar keine Wirkung [6, 13]. Nur bei Patienten mit normaler CYP2C19-Funktion (sogenannter „Wildtyp“) zeigt sich die volle Wirksamkeit von Clopidogrel [4]. Für Prasugrel ist der Stoffwechselweg über das CYP2C19 von geringerer Bedeutung, da weitere Subspezies der Cytochrom-P-450-Familie Prasugrel zum aktiven Metaboliten umwandeln können (**Abb. 1**). Prasugrel ist demzufolge weitestgehend unabhängig vom Einfluss dieses genetischen Polymorphismus [5].

Klinische Wirksamkeit von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel

Die Schlüsselstudie für den Vergleich von Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei ACS-Patienten mit erfolgter bzw. geplanter PCI ist TRITON-TIMI-38 [19]. In dieser doppelblinden, randomisierten, prospektiven, multizentrischen Studie wurden 13608 Patienten mit NSTEMI oder STEMI und geplanter PCI untersucht. Die Patienten wurden über 6–15 Monate beobachtet (mediane Therapiedauer 14,5 Monate). Prasugrel (60 mg initiale Dosis gefolgt von 10 mg pro Tag) führte gegenüber Clopidogrel (300 mg initial gefolgt von 75 mg/d) zu einer signifikant reduzierten Rate des primären kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) um relativ 19% (Hazard Ratio [HR] 0,81, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,73–0,90), entsprechend einer „number needed to treat“ [NNT] von 45; **Tab. 1**).

Diesem Vorteil stand im Gesamtkollektiv nach 450 Tagen eine signifikant vermehrte Blutungsrate von 2,4% unter Prasugrel im Vergleich zu 1,8% unter Clopidogrel gegenüber (HR 1,32, 95%-KI, 1,03–1,68). Auch lebensbedrohliche Blutungsraten (1,4% vs. 0,9%) und tödliche Blutungen (0,4% vs. 0,1%) waren unter Prasugrel in der Gesamtgruppe signifikant häufiger im Vergleich zu Clopidogrel. In der Kohorte, für die Prasugrel ohne wesentliche Einschränkungen zugelassen ist, d.h. ohne Apoplexie/TIA in der Anamnese, Patienten unter 75 Jahre und/oder mit 60 kg Körpergewicht und mehr, zeigten sich auch nach 450 Tagen keine signifikanten Unterschiede in den Blutungskomplikationen im Vergleich zu Clopidogrel bei einer relativen Risikoreduktion des primären Endpunktes um 26% [16]. Für diese Patientengruppe ist die 12-monatige DAPT mit Prasugrel laut Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 17. Juni 2010 als „wirtschaftliche Verordnungsweise“ einzustufen und somit nicht Regress-relevant.

Indikationen und Kontraindikationen für die Akutbehandlung mit Prasugrel

ACS ohne ST-Streckenhebung

Bei ACS ohne ST-Streckenhebung kann Prasugrel (wenn kein Z.n. Apoplexie/TIA) bei allen Patienten mit geplanter PCI eingesetzt wer-

Tab. 1 Ergebnisse der TRITON-TIMI-38-Studie: Vergleich der dualen Anti-Plättchen-Therapie ASS + Clopidogrel vs. ASS + Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI mit 15-monatiger Nachbeobachtung. Signifikante Senkung des primären Endpunkts (Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt, nichtfatalem Schlaganfall) in der Gesamtgruppe durch Prasugrel. Die Gesamtmortalität wurde in der Gesamt- und in den Untergruppen nicht signifikant gesenkt.

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

* $p < 0,05$; STEMI = ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI-ACS = akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung.

Tab. 2 Empfehlungsgrade von Clopidogrel und Prasugrel in den neuesten ESC-Leitlinien bei akutem Koronarsyndrom. Prasugrel ist Clopidogrel bei STEMI (ST-Hebungsinfarkt) überlegen (Tab. 1). Der Vorteil von Prasugrel bei NSTEMI-ACS (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung) wurde kritischer bewertet [11].

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

den. Bei Patienten, bei denen primär eine konservative Therapie vorgesehen ist, besteht bisher keine ausreichende Erfahrung mit Prasugrel. Auf die Ergebnisse der TRILOGY-Studie wird gewartet. Ergibt sich eine Indikation zur Bypass-Operation, sollte die Gabe von Prasugrel (und Clopidogrel) wegen des erhöhten perioperativen Blutungsrisikos mit den Herzchirurgen abgesprochen werden.

ACS mit ST-Streckenhebung

Bei STEMI und geplanter primärer PCI sollte Prasugrel schon vor der Intervention gegeben werden. Bei Patienten, die im Rahmen einer vorausgegangenen Lysetherapie bei noch bestehender Übergangswirkung des Thrombolytikums einer PCI unterzogen werden müssen (z.B. „Rescue-PCI“), ist Prasugrel nicht indiziert, da bisher keine Erfahrungen im Zusammenhang mit der Lysetherapie bestehen und der Einsatz von Clopidogrel in dieser Situation möglich ist. Sollte die PCI nach Abklingen der Wirksamkeit des Thrombolytikums (bei direkten Plasminogenaktivatoren > 6–12 Stunden nach Lysebeginn, bei Streptokinase > 12–24 Stunden nach Lysebeginn) erfolgen, kann Prasugrel eingesetzt werden. Grundsätzlich sollte in einem Land mit einer guten Infrastruktur wie Deutschland die primäre PCI bevorzugt werden [14].

Unabhängig von der Art des ACS bzw. der Intervention zeigte sich in der TRITON-TIMI-38 Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus ein besonderer Nutzen für die Prasugrelgabe mit einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts von 17,0% auf 12,2%, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 30% [17]. Auch die NICE-Leitlinien empfehlen die Gabe von Prasugrel explizit bei Patienten mit Diabetes mellitus [9]. In den neuesten ESC-Leitlinien wurde Prasugrel erstmals aufgenommen und wie in Tab. 2 dargestellt für Patienten mit ACS und geplanter PCI im Vergleich zu Clopidogrel empfohlen [15].

Nachbehandlung mit Prasugrel

Die Dauer der DAPT mit Prasugrel wird nach den neuen ESC-Leitlinien nach STEMI und nach ACS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI und instabile Angina pectoris) – unabhängig von der Revaskularisierungsstrategie – für 12 Monate empfohlen [15]. Bei Patienten unter

60 kg Körpergewicht und/oder 75 Jahre oder älter werden als Erhaltungsdosis 5 mg/d empfohlen, bei allen anderen Patienten 10 mg/d. Die Empfehlung der 5 mg/d-Dosierung basiert auf pharmakologischen Berechnungen, klinische Daten sind hierzu nicht publiziert.

Wann sollte ein Clopidogrel-vorbehandelter Patient auf Prasugrel umgestellt werden?

Hinsichtlich Sicherheit und Effizienz der Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel können zwei Studien herangezogen werden [8, 20]. In beiden Studien kam die heute übliche hohe Initialdosis von Clopidogrel von 600 mg bzw. sogar 900 mg Clopidogrel zum Einsatz. In einem Arm der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie [20] wurden die Patienten nach 14 Tagen von Clopidogrel 150 mg/d auf Prasugrel 10 mg/d umgestellt. Nach weiteren 14 Tagen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Thrombozytenaggregation zugunsten der jetzt mit Prasugrel behandelten Patienten. Der klinische Verlauf war in beiden Patientengruppen, dieser allerdings mit 201 Patienten kleinen Studie, ohne signifikanten Unterschied.

In der ACAPULCO-Studie [8] erhielten Patienten mit ACS und geplanter PCI zunächst eine Aufsättigungsdosis von 900 mg Clopidogrel und wurden dann entweder mit 150 mg Clopidogrel oder 10 mg Prasugrel über 14 Tage weiterbehandelt. Im Anschluss wurde über weitere 14 Tage die jeweilige alternative Thienopyridin-Therapie eingesetzt. Auch in dieser kleinen, 56 Patienten umfassenden Studie, erwies sich die Therapie mit Prasugrel sowohl nach 14 Tagen als auch nach Umstellung auf den Vergleichstherapiearm hinsichtlich des Funktionstests für die Thrombozytenaggregation als überlegen. Für die Beurteilung des klinischen Verlaufs war die Studie aber zu klein angelegt. Obwohl beide Studien nicht primär als Umstellungsstudien konzipiert waren und keine großen Patientenzahlen umfassten, lässt sich aus ihnen ableiten, dass eine Umstellung selbst von hohen initialen Dosen von Clopidogrel auf Prasugrel unter Berücksichtigung der Indikationsbegrenzungen klinisch keine relevanten Probleme mit sich bringt, aber hinsichtlich der Thrombozyten-Aggregationshemmung einen Vorteil bietet. In jedem Fall sollte bei möglichem Versagen von Clopidogrel, d.h. beim Auftreten von Stentthrombosen unter Clopidogrel-Therapie, auf Prasugrel umgestellt werden. Dies wird ebenfalls in den neuen ESC- und in den NICE-Leitlinien ausdrücklich empfohlen [9, 15].

Wann sollte ein Prasugrel-vorbehandelter Patient auf Clopidogrel umgestellt werden?

In einem zweiten Arm der PRINCIPLE-TIMI-44-Studie wurden die Patienten nach 14 Tagen von Prasugrel 10 mg/d auf Clopidogrel 150 mg/d umgestellt. Nach weiteren 14 Tagen zeigte sich

eine signifikant schlechtere Thrombozyten-Aggregationshemmung der jetzt mit Clopidogrel behandelten Patienten. Die Ergebnisse der ACAPULCO-Studie gingen in die gleiche Richtung. Eine solche Umstellung kann bei einer sehr selten auftretenden Prasugrel-Unverträglichkeit in Betracht gezogen werden. Eine Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel, insbesondere aus „Budgetgründen“, kann nach Implantation eines unbeschichteten oder eines Medikamenten-freisetzenden Koronarstents gefährlich sein und ist nicht Evidenz-basiert. Immerhin konnte in der TRITON-TIMI-38-Studie die Rate der Stentthrombosen – und somit das potenzielle Risiko eines Herztods – im Verlauf von 14,5 Monaten nach Implantation eines Stents signifikant von 2,4% auf 1,1% (Tab. 1) und insbesondere eines Medikamenten-freisetzenden Stents von 2,3% auf 0,8% gesenkt werden, entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 64% [18].

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Prasugrel bietet für die duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mit ASS eine klinisch wichtige Bereicherung der Therapie im Rahmen der PCI bei akutem Koronarsyndrom. Gründe sind seine schnellere und zuverlässigere Wirkung, sein unabhängiger Metabolismus von genetisch bedingten Polymorphismen sowie etwaigen Arzneimittelinteraktionen.
- ▶ Voraussetzung für den Einsatz: Initialdosis in der Akuttherapie sind 60 mg. Kontraindikation „z. n. Apoplexie/TIA“ beachten!
- ▶ In der Nachbehandlung über 12 Monate gilt die Erhaltungsdosis von 10 mg/d. Für Patienten ≥ 75 Jahre und/oder bei geringem Körpergewicht < 60 kg wird die reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg/d empfohlen.
- ▶ Bei zulassungskonformer Anwendung kann durch den Einsatz von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom und PCI eine klinisch bedeutsame Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall von 26% erreicht werden.

Autorenerklärung: SI hat Vortragshonorare der Firmen Daiichi-Sankyo, Lilly und Sanofi Aventis erhalten. TMH hat Vortragshonorare der Firmen Daiichi-Sankyo und Sanofi-Aventis erhalten. HRA hat Vortragshonorare der Firmen Sanofi-Aventis und Lilly erhalten. HI hat Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten der Firmen Daiichi-Sankyo und Lilly erhalten. TK hat Vortragshonorare von Daiichi-Sankyo und Sanofi-Aventis erhalten. EB hat Honorare der Firmen Daiichi-Sankyo und Lilly erhalten. HS hat Reisekosten der Firma Daiichi-Sankyo für Teilnahme an einem Advisory Board erhalten. JW hat Vortragshonorare der Firmen Daiichi-Sankyo und Sanofi Aventis erhalten. CZ hat Vortragshonorare der Firma Daiichi Sankyo erhalten CG und SH erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Institutsangaben

- 1 Kardiologische Praxis und Praxisklinik, Akademische Lehrpraxis der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 2 Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Fürth
- 3 Medizinische Klinik II mit Poliklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- 4 Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik II, Abt. für Kardiologie und Pulmologie Charite – Universitätsmedizin Berlin
- 5 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 6 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin – Abt. Kardiologie, Klinikum der Universität Rostock
- 7 Praxis für Kardiologie und ambulante Herzkatheter-Kooperation, Bonn

- 8 I. Innere Abteilung / Kardiologie, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin
- 9 Klinik für Kardiologie, Herzzentrum der Universität Leipzig
- 10 Kardiologie Darmstadt
- 11 Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

- 1 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation* 2010; 122: 2619–2633
- 2 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917
- 3 Bonello L, Tantry US, Marcucci R et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–933
- 4 Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–362
- 5 Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553–2560
- 6 Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376: 1312–1319
- 7 Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–1243
- 8 Montalescot G, Sideris G, Cohen R et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010; 103: 213–223
- 9 National institute for health and clinical excellence. prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PrasugrelFADToPM-ForAppealPeriod.pdf> 2009
- 10 Price MJ. Standard versus high-dose clopidogrel according to platelet function testing After PCI: results of the GRAVITAS Trial. Late breaking clinical trials III. Chicago: American Heart Association (AHA), 2010
- 11 Serebruany VL. Mortality in the TRITON trial: update from the FDA prasugrel action package. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1356–1357
- 12 Sibbing D, Braun S, Morath T et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849–856
- 13 Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925–1934
- 14 Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–957
- 15 Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555
- 16 Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. *Circulation* 2010; 122: 394–403
- 17 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–1636
- 18 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353–1363
- 19 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015
- 20 Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923–2932