

Differenzierte antithrombozytäre Therapie bei akutem Koronarsyndrom

Differentiated antiplatelet therapy for acute coronary syndromes

Autoren

A. Schäfer¹ H. R. Arntz² E. Boudriot³ C. Garlichs⁴ S. Hoffmann⁵ H. Ince⁵ T. Klingenhöben⁶ J. Weil⁷ C. Zugck⁸ T.M. Helms⁹ S. Silber¹⁰

Institut

- ¹ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ² Klinik für Kardiologie und Pulmologie, Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin
- ³ Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig – Herzzentrum
- ⁴ Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Erlangen
- ⁵ Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, allgemeine Innere Medizin und konserv. Intensivmedizin, Vivantes Klinikum Friedrichshain, Berlin
- ⁶ Praxis für Kardiologie in Bonn
- ⁷ Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- ⁸ Praxis für Kardiologie, Straubing
- ⁹ Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Hamburg
- ¹⁰ Praxis in der Klinik Dr. Müller, München

Kardiologie

Schlüsselwörter

- akutes Koronarsyndrom
- P2Y₁₂-Blocker
- Thrombozyteninhibition
- Koronarintervention

Keywords

- acute coronary syndrome
- P2Y₁₂ blockers
- platelet inhibition
- coronary intervention

eingereicht 05.03.2013

akzeptiert 05.09.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1359911
Dtsch Med Wochenschr 2014;
139: 152–158 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Andreas Schäfer
Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. 0511/532-5240
Fax 0511/532-8244
eMail schaefer.andreas@mh-hannover.de

Antithrombozytäre Behandlung mit Prasugrel und Ticagrelor

Die Thrombozytenaktivierung ist ein wichtiger Faktor der Pathogenese des Myokardinfarkts. Ihre Hemmung ist ein Meilenstein in der Therapie der instabilen Angina Pectoris, des Nicht-ST-Hebungsinfarktes und des ST-Hebungsinfarktes, welche unter dem Akuten Koronarsyndrom zusammengefasst werden. Acetylsalicylsäure hemmt die thrombozytäre Cyclooxygenase-1 irreversibel und verhindert die Thrombozytenaktivierung durch verschiedene Agonisten. Die P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten hemmen irreversibel (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel) bzw. reversibel (Ticagrelor) selektiv am ADP-Rezeptor. Zwar ist die Wirkung von Ticagrelor pharmakokinetisch reversibel, klinisch kommt es jedoch aufgrund der stärkeren Wirkung erst ca. 48 h nach dem Absetzen zu einer ähnlich schwachen Wirkung wie 48 h nach dem Absetzen von Clopidogrel [3]. Da Ticagrelor nicht irreversibel bindet, werden auch Thrombozyten aus Konzentraten antagonisiert, wenn diese im Rahmen einer Blutung substituiert werden.

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (2010 myokardiale Revaskularisation [29], 2011 NSTEMI [5], 2012 STEMI [25]) fordern eine zunehmend differenzierte antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom (ACS). Die Wahl, Initiierung und Dauer der antithrombotischen Strategie sind dabei abhängig vom klinischen Zustand des Patienten. Um die Effektivität der Therapie zu maximieren und das Blutungsrisiko zu reduzieren, sollten Ischämie- und Blutungsrisiko auf individueller Basis evaluiert werden [29].

Prasugrel und die TRITON-TIMI-38-Studie

Bei ACS-Patienten ist in den ersten 2 Stunden kaum ein Effekt von Clopidogrel zu beobachten, während Prasugrel schon eine deutliche Hemmung zeigt [16, 33]. In der Prasugrel-Zulassungsstudie TRITON-TIMI 38 [30, 32] wurden 10 074 Patienten

mit ACS ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS; also mit instabiler Angina Pectoris [iAP] und Nicht-ST-Hebungsinfarkt [NSTEMI]) und 3534 Patienten mit STEMI separat randomisiert. Patienten mit iAP/NSTEMI wurden nach Kenntnis der Koronar-anatomie bei geplanter perkutaner Koronarintervention (PCI) eingeschlossen. Bei ST-Hebung im EKG war die sofortige Randomisierung erlaubt. Es handelt sich also um eine Interventionsstudie. In der Zulassung seitens der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) steht folglich: „Prasugrel wird zusammen mit Aspirin angewendet, um atherothrombotische Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu verhindern, die sich einer PCI unterziehen“. In der Analyse aller 13 608 Patienten ergab sich unter Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel eine signifikant niedrigere Rate des kombinierten Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 23% nach 30 Tagen, um 20% nach 90 Tagen und um 19% nach 15 Monaten (jeweils $p < 0,001$) (Abb.1 links, Tab.1). Hervorzuheben war hierbei die Halbierung der Stentthromboserate.

Ticagrelor und die PLATO-Studie

Ticagrelor wurde in der PLATO-Studie unter „Real-Life“-Bedingungen evaluiert, d.h. es wurden ACS-Patienten unabhängig von einer invasiven oder konservativen Behandlung eingeschlossen [8]. Dies hatte Einfluss auf die Zulassung durch die EMA: „Ticagrelor wird zusammen mit ASS angewendet, um atherothrombotische Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu verhindern, einschließlich Patienten, die medikamentös behandelt werden oder sich einer perkutanen Koronarintervention oder einer Koronararteriellen Bypass-Operation unterziehen.“ Hierbei wurden insgesamt 18 624 Patienten randomisiert, 38% mit der finalen Diagnose STEMI, 43% mit NSTEMI und 17% mit iAP. Bei 82% wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, bei insgesamt 61% eine Intervention und 10% erhielten eine Bypass-OP. Unter Ticagrelor vs. Clopidogrel

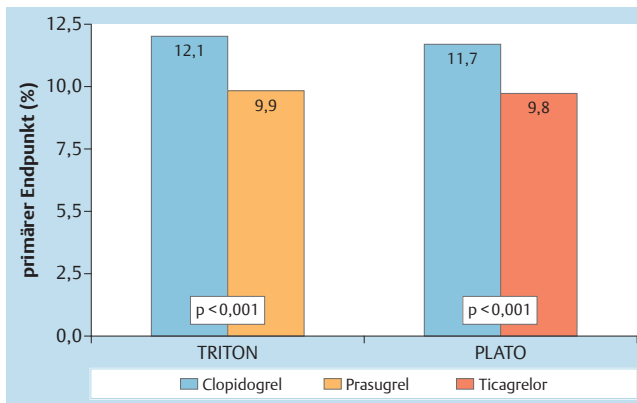


Abb. 1 Auftreten des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität + Myokardinfarkt + Schlaganfall) unter den verschiedenen P2Y₁₂-Blockern bei akutem Koronarsyndrom in den Gesamtkollektiven der TRITON-Studie (Prasugrel vs. Clopidogrel) [32] und in der PLATO-Studie (Ticagrelor vs. Clopidogrel) [28].

Tab. 1 Endpunkte der TRITON-Studie.

	TRITON gesamt		TRITON STEMI	
	Clodidogrel	Prasugrel	Clodidogrel	Prasugrel
n	6795	6813	1765	1769
Kombinierter Endpunkt ¹ (%)	12,1	9,9**	12,4	10,0*
Kardiovaskuläre Mortalität (%)	2,4	2,1	3,4	2,4
Nicht-fataler Myokardinfarkt (%)	9,5	7,3**	9,0	6,8*
Schlaganfall (%)	1,0	1,0	1,5	1,6
Gesamt mortalität (%)	3,2	3,0	4,3	3,3
Stentthrombose ² (%)	2,4	1,1**	2,8	1,6*
nicht-CABG TIMI major (%)	1,8	2,4*	2,1	2,4
lebensbedrohlich (%)	0,9	1,4*	1,1	1,3
fatal (%)	0,1	0,4**	0,13	0,45
TIMI major + minor (%)	3,8	5,0**	4,8	5,9
CABG TIMI major (% aller CABG)	3,2	13,4**	2,7	18,8*

STEMI=ST-Streckenhebungsinfarkt; ; CABG=koronararterielle Bypass-Operation; TIMI=Blutungskriterien nach „Thrombolysis in myocardial infarction“-Studie
* p < 0,05; ** p < 0,01 vs. Clopidogrel;
¹ kardiovaskuläre Mortalität + nicht-fataler Myokardinfarkt + Schlaganfall;
² definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose nach ARC-Kriterien

ergab sich eine signifikant niedrigere Rate des kombinierten Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität, nicht-fataler Myokardinfarkt, Schlaganfall) um 16% nach 12 Monaten (▶ **Abb. 1 rechts**) im Vergleich zu Clopidogrel (p=0,0003) [28]. Die einzelnen ischämischen und blutungsbedingten Endpunkte zeigt ▶ **Tab. 2**.

kurzgefasst

Unter Prasugrel und Ticagrelor kam es im Vergleich zu Clopidogrel zu einer signifikant niedrigeren Rate des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-fatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Tab. 2 Ischämische und blutungsbedingte Endpunkte bei PLATO.

	PLATO gesamt		PLATO STEMI	
	Clodidogrel	Ticagrelor	Clodidogrel	Ticagrelor
n	9291	9333	3792	3752
Kombinierter Endpunkt ¹ (%)	11,7	9,8**	10,8	9,4
Kardiovaskuläre Mortalität (%)	5,1	4,0**	5,5	4,5
Nicht-fataler Myokardinfarkt (%)	6,9	5,8**	5,8	4,7*
Schlaganfall (%)	1,3	1,5	1,0	1,7*
Gesamt mortalität (%)	5,90	4,5**	6,1	5,0
Stentthrombose ² (%)	2,9	2,2**	3,4	2,6*
nicht-CABG TIMI major (%)	2,2	2,8*	2,2	2,5
lebensbedrohlich (%)	5,8	5,8	4,5	4,3
fatal (%)	0,3	0,3	0,1	0,2
TIMI major + minor (%)	10,9	11,4	8,9	8,8
CABG TIMI major (% aller CABG)	75,7	70,6	65,7	58,7

STEMI=ST-Streckenhebungsinfarkt (inkl. vermutlich neu-aufgetretenem Linksschenkelblock bei Randomisierung); ; CABG=koronararterielle Bypass-Operation; TIMI=Blutungskriterien nach „Thrombolysis in myocardial infarction“-Studie
* p < 0,05; ** p < 0,01 vs. Clopidogrel;
¹ kardiovaskuläre Mortalität + nicht-fataler Myokardinfarkt + Schlaganfall;
² definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose nach ARC-Kriterien

Blutungen unter P2Y₁₂-Blockern

In der TRITON-Studie waren die nicht mit einer Bypass-OP assoziierten schweren Blutungen (bestimmt nach TIMI-Kriterien) unter Prasugrel um ein Drittel häufiger als unter Clopidogrel (▶ **Abb. 2 links**). Vor allem handelte es sich hierbei um spontan im Laufe der Behandlung auftretende Blutungen (Prasugrel 1,6% vs. Clopidogrel 1,1%; p=0,01) [32]. Auch geringfügige und schwere Blutungen traten unter Prasugrel + ASS im Vergleich zu Clopidogrel + ASS häufiger auf. Intrakranielle Blutungen waren unter Prasugrel und Clopidogrel mit 0,3% gleich häufig. Lebensbedrohliche (Prasugrel 1,4% vs. Clopidogrel 0,9%; p=0,01) und tödliche Blutungen (Prasugrel 0,4% vs. Clopidogrel 0,1%; p=0,002) traten unter Prasugrel häufiger als unter Clopidogrel auf, wobei dieses Risiko insbesondere Patienten über 75 Jahren, mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg und Patienten nach Schlaganfall trugen.

Bei PLATO [28] und TRITON [32] fällt ein erheblicher Unterschied auf: Die Major-Blutungen im Clopidogrel-Arm lagen in TRITON bei 1,8%, in PLATO bei 11,2%. In beiden Studien wurden unterschiedliche Kriterien verwandt. Selbst das Anwenden der TIMI-Kriterien würde in PLATO noch eine Rate von 8,0% Major-Blutungen im Clopidogrel- sowie im Ticagrelor-Arm bedeuten. Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigt sich, dass die Bypass-OPs (durchgeführt an einem Zehntel der Patienten) mehr als die Hälfte der schweren Blutungen in der gesamten PLATO-Studie ausmachten [7], während in TRITON kaum Bypass-Patienten waren. Betrachtet man von den interventionell versorgten Patienten in PLATO diejenigen ohne Bypass-OP, zeigt sich auch hier ein Zunahme der Major-Blutungen unter der stärkeren Thrombozytenhemmung unabhängig von den angewandten Blutungsdefinitionen (PLATO-Kriterien Major-Blutung: Ticagrelor 4,7%, Clopidogrel 4,1%; p=0,026; TIMI-Kriterien Major-Blutung: Ticagrelor 2,8%,

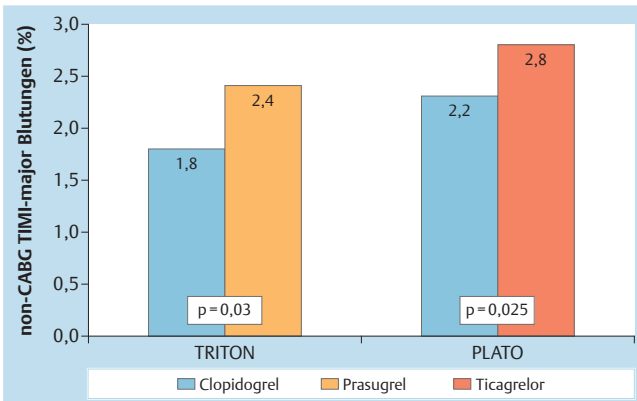


Abb.2 Blutungsraten nach TIMI-Major-Kriterien unter den verschiedenen P2Y₁₂-Blockern bei intervenierten Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne Bypass-Operation in der TRITON-Studie (Prasugrel vs. Clopidogrel) [32] und in der PLATO-Studie (Ticagrelor vs. Clopidogrel) [28].

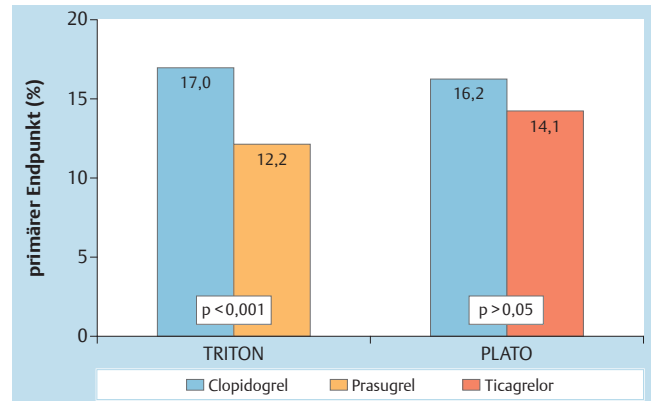


Abb.4 Auftreten des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität + Myokardinfarkt + Schlaganfall) unter den verschiedenen P2Y₁₂-Blockern bei Patienten mit Diabetes und ACS in der TRITON-Studie (Prasugrel vs. Clopidogrel) [31] und in der PLATO-Studie (Ticagrelor vs. Clopidogrel) [9].

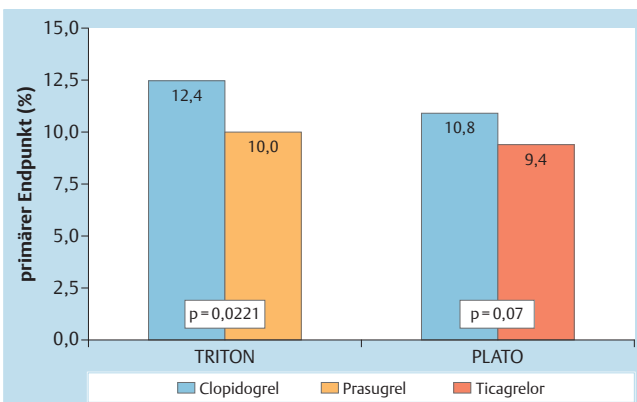


Abb.3 Auftreten des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität + Myokardinfarkt + Schlaganfall) unter den verschiedenen P2Y₁₂-Blockern bei ST-Hebungsinfarkt in der TRITON-Studie (Prasugrel vs. Clopidogrel) [17] und in der PLATO-Studie (Ticagrelor vs. Clopidogrel). [24].

Clopidogrel 2,3%; p=0,025). Auch unter Ticagrelor waren spontan auftretende schwere Blutungen die hauptsächliche Ursache [28].

kurzgefasst

Bei PLATO und TRITON nahmen nicht-Bypass-assoziierte Blutungen bei invasiv versorgten Patienten in beiden Studien unter Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel gleich stark und gleich signifikant zu.

P2Y₁₂-Blockade

P2Y₁₂-Blockade bei STEMI

In TRITON wurden ca. 3500 STEMI-Patienten separat randomisiert. Es war statistisch prinzipiell ein Unterschied im primären Endpunkt sowohl nach 30 Tagen wie auch nach 15 Monaten zu sehen (▶ **Abb.3 links**). Die Anzahl an Stentthrombosen wurde unter Prasugrel um 40–50% reduziert [17].

Die Beurteilung der STEMI-Subgruppe in PLATO bedarf einer kritischen Stellungnahme. Während in der Originalpublikation der Hauptstudie 7026 Patienten die finale Diagnose STEMI hatten [28], wurden in der ersten Präsentation der STEMI-Subgruppe im Jahr 2009 auf dem Kongress der American Heart Association 8430 Patienten in dieser Analyse aufgeführt. Sie beinhaltete 1404 Patienten

mit NSTEMI, die bei Randomisierung als ST-Hebung klassifiziert worden waren, sowie 886 Patienten mit STEMI, bei denen die ST-Hebungen initial nicht erkannt wurden. In der finalen Publikation führt Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel jedoch nach 12 Monaten Therapie statistisch zu keiner signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes (▶ **Abb.3 rechts**) [24].

Eine klare Aussage treffen die Leitlinien bezüglich des alten Standards, nämlich dass Clopidogrel (auch mit 600 mg Loading Dose) primär nur eingesetzt werden sollte, wenn die effektiveren ADP-Rezeptor-Blocker kontraindiziert oder nicht verfügbar sind [29]. Man kann unter den besonderen Bedingungen des STEMI nicht unbesehen von einer einwandfreien Absorption oraler Substanzen ausgehen. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass Clopidogrel von STEMI-Patienten schlecht metabolisiert wird [6], STEMI-Patienten ein schlechteres funktionelles Ansprechen auf Clopidogrel haben [18, 21] und dies die Prognose negativ beeinflusst [14, 21].

kurzgefasst

Bei STEMI ist Prasugrel das Medikament der Wahl.

P2Y₁₂-Blockade bei ACS und Diabetes

Diabetes wird auch in den gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Diabetologie als ein KHK-Risikoäquivalent angesehen [20]. Patienten mit Diabetes haben selbst ohne KHK ein genauso hohes Infarkt-, Apoplex- und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko wie Patienten ohne Diabetes mit einer bekannten KHK [4, 22].

In TRITON zeigte sich eine höhere Ereignisrate bei Patienten mit Diabetes als bei Patienten ohne Diabetes (primärer Endpunkt unter Clopidogrel: 17,0% vs. 10,6%). Mit Prasugrel konnte eine besonders ausgeprägte Reduktion des kombinierten Endpunktes bei Diabetes erzielt werden (primärer Endpunkt unter Prasugrel: 9,2% bei Patienten ohne Diabetes; 12,2% bei Patienten mit Diabetes). Dieser Effekt war in beiden Gruppen signifikant (Risikoreduktion ohne Diabetes 14%, p=0,02; Risikoreduktion mit Diabetes 30%, p < 0,001; ▶ **Abb.4 links**) [31].

In der Subanalyse der Patienten mit Diabetes in PLATO zeigte sich ebenfalls die erhöhte Ereignisrate gegenüber Patienten ohne Diabetes (primärer Endpunkt unter Clopidogrel: 16,2% vs. 10,2%). Aller-

Primärer Endpunkt	Ticagrelor	Clopidogrel	Hazard Ratio (95%-KI)	Signifikanz
Gesamtstudie	9,8	11,7	0,84 (0,77; 0,92)	0,0003
STEMI, nicht-invasiv	14,7	19,5	0,73 (0,46; 1,16)	ns
NSTEMI, nicht-invasiv	14,0	16,6	0,85 (0,70; 1,02)	ns
iAP, nicht-invasiv	8,1	8,6	0,97 (0,69; 1,37)	ns
STEMI, invasiv	8,1	9,5	0,86 (0,72; 1,01)	ns
NSTEMI, invasiv	10,2	12,2	0,82 (0,70; 0,97)	<0,05
iAP, invasiv	9,3	9,7	0,95 (0,67; 1,35)	ns

Abb.5 Darstellung der Effizienz von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in der PLATO-Studie in Abhängigkeit von der Art des akuten Koronarsyndroms (ST-Hebungsinfarkt [STEMI], Nicht-ST-Hebungsinfarkt [NSTEMI], instabile Angina Pectoris [iAP]) und der Art des Vorgehens (primär invasiv oder nicht-invasiv) nach Analyse durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA [2]. ns = $p > 0,05$.

dings konnte bei bekanntem Diabetes kein signifikanter Vorteil unter Ticagrelor festgestellt werden (primärer Endpunkt unter Ticagrelor: 8,4% ohne Diabetes, 14,1% mit Diabetes, Risikoreduktion 12%, nicht signifikant, **Abb.4 rechts**). Dafür war Ticagrelor bei Patienten ohne Diabetes signifikant effektiver (Risikoreduktion 17%) [9].

In den aktuellen Leitlinien wird daher auch die besondere Bedeutung von Prasugrel für diabetische Patienten mit ACS herausgehoben: „Bei diabetischen Patienten, die sich mit einem ACS vorstellen, gewährt Prasugrel einen signifikanten Vorteil gegenüber Clopidogrel ohne vermehrte Blutungen“ [29].

kurzgefasst

Bei Patienten mit Diabetes und akutem Koronarsyndrom sollte Prasugrel bevorzugt eingesetzt werden.

P2Y₁₂-Blockade bei NSTEMI-ACS

In der TRITON- sowie in der PLATO-Studie wurden die meisten Patienten bei NSTEMI-ACS (NSTEMI/ iAP) randomisiert. Bei diesen Patienten kam es in TRITON unter Prasugrel zu einer eher moderaten Risikoreduktion bei gleichzeitig deutlicher Steigerung auch gravierender Blutungen. Die Indikation zur Behandlung eines NSTEMI-ACS mit Prasugrel bei Patienten ohne Diabetes sollte zurückhaltend erfolgen angesichts der Beobachtung, dass die kardiovaskuläre Ereignisreduktion bei Diabetes deutlicher war und die Blutungen dagegen vornehmlich bei Patienten ohne Diabetes auftraten; obgleich formal eine Zulassung vorliegt.

Für PLATO mussten im Rahmen des Zulassungsantrages für Ticagrelor bei der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) getrennte Ereignisraten für NSTEMI und iAP vorgelegt werden. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes bei NSTEMI (primärer Endpunkt: Clopidogrel 13,9%, Ticagrelor 11,5%, $p < 0,05$), nicht jedoch bei Patienten mit iAP (primärer Endpunkt: Clopidogrel 9,1%, Ticagrelor 8,6%, nicht signifikant) [2]. Auch die Reduktion der Mortalität als wichtigster der kardiovaskulären Endpunkte in PLATO war überwiegend bei NSTEMI zu finden und letztendlich einzig hier signifikant (kardiovaskuläre Mortalität NSTEMI: Clopidogrel 5,3%, Ticagrelor 3,9%, $p < 0,05$) [2].

kurzgefasst

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Steckchenhebung (NSTEMI-ACS), die nicht an Diabetes leiden, ist die Indikation für eine Behandlung mit Prasugrel sehr zurückhaltend zu stellen. Bei Patienten ohne Diabetes mit NSTEMI zeigt Ticagrelor im Unterschied zu Prasugrel bei NSTEMI einen Vorteil gegenüber Clopidogrel. Bei Patienten ohne Diabetes ist deshalb Ticagrelor das Medikament der ersten Wahl.

Vorbehandlung mit P2Y₁₂-Blockern

Für Clopidogrel ist seit langem bekannt, dass bei stabilen Patienten eine längere Vorbehandlungszeit von 15–24 h notwendig ist, um durch ein Loading überhaupt Endpunkte nach PCI reduzieren zu können [26]. Dies hat auch dazu geführt, dass in den Leitlinien die früheste mögliche Gabe gefordert wird. Für das NSTEMI-ACS ist dabei wichtig, dass die einzige wirkliche Vorbehandlungstudie im Mittel über 6 Tage vorbehandelt hatte [15]. Die einzige bisherige prospektive Studie zu Clopidogrel bei STEMI hatte keine vermehrte Offenheit von Infarktgefäßen gezeigt, jedoch einen positiven Trend bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte in der Langzeitbeobachtung [34]. Clopidogrel ist jedoch heute nicht mehr der primäre Standard beim STEMI (s.o.). Randomisierte Studien zur Vorbehandlung des STEMI mit Prasugrel oder Ticagrelor liegen derzeit nicht vor. Bei NSTEMI wissen wir seit der ACCOAST-Studie, dass die Patienten von einer Vorbehandlung in Unkenntnis der Koronar Anatomie nicht profitieren und eine höhere Blutungsrate aufweisen [35]. Erwähnenswert ist hierbei auch die Tatsache, dass in zwei aktuellen NSTEMI-Interventionsstudien jeweils 30–35% der Patienten, bei denen man eigentlich von einer anstehenden Intervention ausging, gar nicht interventionell versorgt wurden [35, 36].

kurzgefasst

Ein Nutzen einer Vorbehandlung mit neuen, schneller wirksamen P2Y₁₂-Blockern ist bisher nicht nachgewiesen und ggf. gefährlich.

ACS mit nicht-invasiver Versorgung

Aufgrund der PLATO-Studie ist Ticagrelor prinzipiell zur Behandlung nicht-invasiv versorgter Patienten mit ACS zugelassen. Dies betrifft vor allem Patienten mit NSTEMI-ACS, bekannter Mehrgefäß-KHK und Troponianstiegen, bei denen sich jedoch kein sicheres Interventionsziel findet. Inwiefern diese durch die Einschlusskriterien und Versorgung in PLATO abgebildet werden, bleibt unklar. Die FDA analysierte für Ticagrelor die Formen des ACS getrennt nach invasiver und konservativer Strategie, wobei keine der Patientengruppen mit geplanter nicht-invasiver Therapie eine signifikante Endpunktreduktion unter Ticagrelor aufwies [2]. Dennoch liegt zu dieser Indikation formal aufgrund des Studiendesigns eine Zulassung vor (**Abb.5**).

Bei der Analyse der Patienten aus der PLATO-Substudie mit „geplanter nicht-invasiver Therapie“, die einen grenzwertig signifikanten Vorteil für eine Therapie mit Ticagrelor vs. Clopidogrel zeigten (HR 0,85 95%-KI 0,73–1,00, $p=0,045$), fällt auf, dass entgegen der ursprünglichen Absicht 42% der Patienten doch koronarangiographiert und davon ungefähr die Hälfte gleich revaskularisiert wurden.

Über den einjährigen Beobachtungszeitraum der Studie wurden sogar 40% der als „nichtinvasiv“ geplanten Patienten revaskularisiert [11]. Es handelt sich damit um eine zum wesentlichen Teil invasiv behandelte Gruppe. Eine sichere Aussage über wirklich konservativ geführte Patienten ist daher aus PLATO nicht möglich.

Da rein konservativ behandelte Patienten in TRITON ausgeschlossen waren, wurde mit Prasugrel + ASS die TRILOGY-ACS-Studie durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch in der primär definierten Analyse (< 75 Jahren) kein Vorteil für Prasugrel gegenüber Clopidogrel bei nicht-interventionell versorgten Patienten mit NSTE-ACS [19]. In TRILOGY ACS wurden aber nur 8% der Zielgruppe der unter 75-jährigen während im Mittel 17 Monaten revaskularisiert. Demzufolge bleibt Clopidogrel zusätzlich zu ASS für dieses Patientenkollektiv der Standard basierend auf dem großen Studienkollektiv der CURE-Studie [27].

kurzgefasst

Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne invasive Versorgung bleibt Clopidogrel + ASS Standard.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen der stärkeren P2Y₁₂-Blocker

In der TRITON-Studie wurden diverse Post-hoc-Analysen zum klinischen Netto-Nutzen durchgeführt (Tod jeglicher Ursache + Myokardinfarkt + Schlaganfall + nicht-CABG-assoziierte nicht-fatale TIMI-Major-Blutung). Eine Überlegenheit von Clopidogrel fand sich bei Patienten nach Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke (Risikosteigerung um 54% unter Prasugrel), weshalb dies auch als absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Prasugrel gilt. Bei Patienten ≥ 75 Jahren (Nettonutzen 1% gegenüber Clopidogrel) und solchen mit einem Körpergewicht < 60 kg (Risikosteigerung 3% gegenüber Clopidogrel) zeigte sich ebenfalls kein zusätzlicher Nutzen der neuen Therapie. Nimmt man diese Kollektive (Z.n. Apoplex/transitorisch ischämische Attacke, Gewicht < 60 kg, Alter ≥ 75 Jahre) aus der Analyse der Studiendaten gemäß der Zulassungsindikation heraus, so ergibt sich eine Überlegenheit der stärkeren Thrombozytenhemmung ohne signifikant erhöhtes Blutungsrisiko (primärer Endpunkt: Prasugrel 8,4%, Clopidogrel 11,0%, $p < 0,001$; non-CABG TIMI-Major-Blutungen: Prasugrel 1,95%, Clopidogrel 1,50%, $p=0,17$). Ansonsten war die Verträglichkeit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel ähnlich, die Studienmedikation wurde nicht häufiger abgesetzt [32].

Analysiert man die PLATO-Studie nach einem klinischen Netto-Nutzen (Tod jeglicher Ursache + Myokardinfarkt + Schlaganfall + nicht-fatale PLATO-Major Blutung), so ergibt sich für die Patientenkollektive Z.n. Apoplex/transitorisch ischämische Attacke (Nettonutzen 6% gegenüber Clopidogrel, aber mehr Schlaganfälle und Hirnblutungen) [12] und Alter ≥ 75 Jahre (Nettonutzen 2% gegenüber Clopidogrel) kein zusätzlicher Nutzen der neuen Therapie, wohingegen Patienten mit einem Gewicht < 60 kg deutlich von der Therapie mit Ticagrelor profitieren (Nettonutzen 21% gegenüber Clopidogrel, $p < 0,05$).

Unter Ticagrelor traten selten symptomatische ventrikuläre Pausen < 5 sek vorwiegend innerhalb der 1. Woche auf. Bradykardien, Synkopen oder Schrittmacherimplantationen waren nicht signifikant häufiger [28]. Trotzdem sollte eine Therapie mit Ticagrelor bei AV-Block II°/III° oder stattgehabten Bradykardie-in-

duzierten Synkopen ohne Schrittmacherschutz nicht erfolgen. Dyspnoe wurde unter Ticagrelor doppelt so häufig beobachtet wie unter Clopidogrel (13,8% vs. 7,8%, $p < 0,001$), was auch signifikant häufiger zum Absetzen des Medikaments führte. Daher sollte das Medikament bei allergischem Asthma bronchiale oder schwerer COPD zurückhaltend angewandt werden.

Im Rahmen der PLATO-Studie wurden unter Ticagrelor deutliche, allerdings nach Absetzen reversible, Anstiege der Harnsäure (keine vermehrten Gichtanfälle!) und des Kreatinins beobachtet [28]. Dieses Laborphänomen lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass sich Ticagrelor und Adenosin strukturell ähnlich sind (wird auch als Grund für ventrikulären Pausen und der Dyspnoe diskutiert) und Adenosin zu Harnsäure abgebaut wird. Eine prä-determinierte, aber nicht stratifizierte Subgruppenanalyse bei eingeschränkter Nierenfunktion (MDRD < 60 ml/min) zeigte einen vorteilhaften Effekt von Ticagrelor. Diese Patienten hatten in PLATO extrem hohe Ereignisraten und profitierten überdurchschnittlich von der Therapie mit Ticagrelor (MDRD < 60: primärer Endpunkt: Clopidogrel 22,0%, Ticagrelor 17,3%, Risikoreduktion 23%, $p < 0,05$; MDRD ≥ 60 : primärer Endpunkt: Clopidogrel 8,9%, Ticagrelor 7,9%, Risikoreduktion 10%, nicht signifikant) [10]. In TRITON hatten nur 11% der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion, wobei sich unabhängig von der Nierenfunktion eine Reduktion des kombinierten Endpunktes zeigte (MDRD < 60: primärer Endpunkt: Clopidogrel 17,5%, Prasugrel 15,1%, Risikoreduktion 14%, nicht signifikant; MDRD ≥ 60 : primärer Endpunkt: Clopidogrel 11,1%, Prasugrel 9,0%, Risikoreduktion 19%, $p < 0,05$) [32].

kurzgefasst

Nach einem Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke ist Prasugrel kontraindiziert. Nach einem Schlaganfall scheint Clopidogrel die am wenigsten gefährliche Option zu sein. Ticagrelor sollte bei einem AV-Block II°/III° oder bei Bradykardie-induzierten Synkopen oder Schrittmacherschutz nicht eingenommen und bei allergischem Asthma bronchiale sowie schwerer COPD sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Festbetragsgruppenbildung bei ADP-Hemmern

In seiner Sitzung am 11.9.2012 hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Neubildung einer Festbetragsgruppe für ADP-Hemmer beraten. Es wurde die Ansicht vertreten, der Beschluss würde Therapiemöglichkeiten nicht einschränken und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stünden zur Verfügung. Der Fehleinschätzung liegt eine Fehlinterpretation des IQWiG zugrunde, das in seiner Bewertung von Prasugrel die STEMI-Patienten in TRITON nicht berücksichtigt hatte, da die Vergleichsmedikation Clopidogrel beim STEMI in Deutschland formal nur nach Lysetherapie, nicht aber nach Koronarintervention zugelassen ist. Wenn jedoch durch die Festbetragsbildung die Verfügbarkeit von Prasugrel beeinträchtigt wäre, würde die Therapiemöglichkeit bei Koronarintervention bei ACS sehr wohl eingeschränkt und ein erwiesener Behandlungsvorteil (Reduktion des primären Endpunktes und von Stentthrombosen in TRITON unter Prasugrel vs. Clopidogrel [32]) dem Patienten vorenthalten werden.

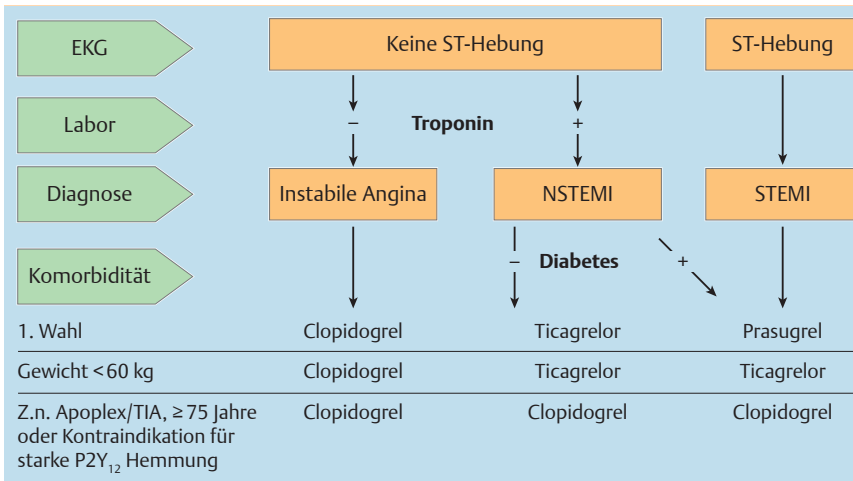


Abb.6 „Hannoversches Schema“ zur Verwendung der drei verschiedenen P2Y₁₂-Hemmer Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zusätzlich zu Acetylsalicylsäure bei intervenierten Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom. Kontraindikationen zur starken P2Y₁₂ Hemmung können sein: Notwendigkeit einer begleitenden Antikoagulation, Thrombozytopenie, starke Blutungsneigung, schwere Leberschädigung.

Tab.3 Zusammenfassung der Ergebnisse von PLATO und TRITON.

	STEMI	NSTE-ACS
invasiv	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prasugrel als Standard ▶ Positive Kohorte TRITON ▶ Ticagrelor per se nicht signifikant ▶ Bei Kontraindikation für Prasugrel jedoch aufgrund der positiven Gesamtstudie ▶ > 75 Jahre kein klinischer Netto-Nutzen durch die neuen P2Y₁₂-Blocker 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prasugrel bei Diabetes ▶ Ohne Diabetes primär Ticagrelor, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion (Dialyse kein Ticagrelor) ▶ > 75 Jahre kein klinischer Netto-Nutzen durch die neuen P2Y₁₂-Blocker
Nicht-invasiv	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prasugrel: nicht untersucht ▶ Ticagrelor: in PLATO nur wenige Patienten, dabei kein Nutzen gegenüber Clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Prasugrel in TRILOGY ohne signifikanten Vorteil ▶ Ticagrelor in reinem nicht-invasivem Kollektiv nicht untersucht ▶ Positive Daten für ASS + Clopidogrel aus CURE

Dies betrifft vor allem zwei Patientengruppen:

1) Patienten mit STEMI: Clopidogrel ist bei PCI nicht zugelassen. Prasugrel ist dem Clopidogrel jedoch überlegen [17] und zugelassen, Ticagrelor dagegen dem Clopidogrel nicht überlegen [24] und ohne quantifizierbaren Zusatznutzen (IQWiG-Gutachten zu Ticagrelor). Prasugrel wurde vom IQWiG bei interventioneller Versorgung von STEMI-Patienten nicht mit Clopidogrel verglichen, da Clopidogrel formal für die interventionelle Versorgung beim STEMI nicht zugelassen sei. Da die Zulassung für Prasugrel sich dezidiert auf interventionell zu versorgende Patienten bezieht, liegt hier sogar ein singuläres Anwendungsgebiet gegenüber Clopidogrel vor, der Beschluss des G-BA basiert somit schon formal auf falschen Annahmen und ist damit nicht anwendungsfähig.

2) Patienten mit Diabetes und ACS. Es ist bekannt, dass die Ereignisraten nach einer Koronarintervention bei ACS unter ASS + Clopidogrel bei Patienten mit Diabetes nach PCI höher sind als bei Patienten ohne Diabetes. Dies wurde zuletzt in beiden Zulassungsstudien für Prasugrel (TRITON TIMI 38) und Ticagrelor (PLATO) eindrucksvoll demonstriert. Im Gegensatz zu Ticagrelor [9] vermochte Prasugrel diese hohe Ereignisrate nach Intervention signifikant zu reduzieren [31].

kurzgefasst

Abweichend zur Interpretation des G-BA werden Therapiemöglichkeiten sowohl für Patienten mit STEMI als auch für Patienten mit Diabetes und ACS durch die Festbetragsgruppenbildung eingeschränkt.

Fazit

Nach differenzierter Betrachtung der vorliegenden Studien, der einzelnen Sub-Studien und der aktuellen Leitlinien sollte ein strukturiertes Vorgehen, wie es exemplarisch in **Abb.6** („Hannoversches Schema“) gezeigt wird, angewandt werden. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus PLATO und TRITON wird in **Tab.3** dargestellt.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Differenzierte Thrombozytenhemmung bei ACS optimiert den Nutzen und reduziert das Blutungsrisiko.
- ▶ Clopidogrel ist auch in der Ära von Prasugrel und Ticagrelor weiterhin ein wertvolles Medikament.
- ▶ Prasugrel ist das Medikament der Wahl bei allen Patienten mit STEMI, NSTEMI bei Diabetes sowie statthabter Stentthrombose, die sich einer PCI unterziehen (analog der Bewertung durch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und dem britischen NICE-Institut [1, 23]).
- ▶ Unter Berücksichtigung der Datenanalyse zur instabilen Angina pectoris durch die FDA [2] und den schon länger bekannten Daten aus der ISAR-REACT-2 Studie [13] sollte gut abgewogen werden, ob eine stärkere Thrombozytenhemmung als mit ASS + Clopidogrel erreichbar bei diesem Krankheitsbild immer wünschenswert ist.
- ▶ Eine spezifischere und endgültige Beurteilung der Unterschiede von Effizienz und Nebenwirkungen auch im Bezug zu Clopidogrel würde einen direkten Vergleich von Ticagrelor bzw. Prasugrel evtl. unter erneuter Einbeziehung von Clopidogrel in einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie erfordern.

Autorenerklärung: A. Schäfer, Vorträge & Beratung AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Lilly; H.-R. Arntz: Vorträge & Beratung Daiichi-Sankyo, Lilly; E. Boudriot: Beratung Daiichi-Sankyo; C. Garlichs, keine; S. Hoffmann: keine; H. Ince, Vorträge AstraZeneca, Daiichi-Sankyo; T. Klingenheben, Vorträge sanofi-aventis, Daiichi-Sankyo;

J. Weil, keine; C. Zugck, Vorträge Astra Zeneca, Vorträge & Beratung Daiichi-Sankyo; T.M. Helms, Vorträge & Beratung Daiichi-Sankyo; S. Silber, Vorträge & Beratung AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Lilly.

Glossar

ACS =	akutes Koronarsyndrom
CABG =	koronararterielle Bypass-Operation
KHK =	koronare Herzerkrankung
iAP =	instabile Angina Pectoris
NSTE-ACS =	Nicht-ST-Hebungs-ACS (NSTEMI & iAP)
NSTEMI =	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
PCI =	perkutane Koronarintervention
STEMI =	ST-Hebungsmyokardinfarkt
TIMI =	Thrombolysis in myocardial infarction (Studiengruppe)

Literatur

- Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention 2009; <http://www.nice.org.uk>
- NDA 22-433 Brilinta (ticagrelor) Efficacy Review Cardio-Renal Advisory Committee Meeting <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM221383.pdf> 28-7-2010.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577–2585
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054
- Heestermans AA, van Werkum JW, Taubert D et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2008; 122: 776–781
- Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 672–684
- James S, Akerblom A, Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 599–605
- James S, Angiolillo DJ, Cornel JH et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006–3016
- James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056–1067
- James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527
- James SK, Storey RF, Khurmi NS et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914–2921
- Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531–1538
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175
- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533
- Michelson AD, Frelinger AL III, Braunwald E et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1753–1763
- Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731
- Osmancik P, Jirmar R, Hulikova K et al. A comparison of the VASP index between patients with hemodynamically complicated and uncomplicated acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: 158–166
- Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297–1309
- Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. [Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1e–64e
- Schäfer A, Flierl U, Kössler J et al. Early determination of clopidogrel responsiveness by platelet reactivity index identifies patients at risk for cardiovascular events after myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2011; 106: 141–148
- Schramm TK, Gislason GH, Kober L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945–1954
- Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Kardiologie* 2010; 4: 84–92
- Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–2141
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619
- Steinhußl SR, Berger PB, Brennan DM et al. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 939–943
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057
- 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
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152: 627–635
- 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
- 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
- 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
- Zeymer U, Arntz HR, Mark B et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 305–312
- Montalescot G, Bolognese L, Dudek D et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999–1010
- Steg PG, Mehta SR, Pollack CV et al. Anticoagulation with otamixaban and ischemic events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the TAO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1145–1155