

Hämostaseologie

Redaktion: M. Orth

Thrombozytenhemmende Therapie in der Kardiologie: aktuelle Entwicklungen bei Therapie und Monitoring

Antiplatelet drugs in cardiology: current trends in therapy and monitoring

Matthias Orth* und **Alexander Eduard Rosler**

Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH, Institut für Laboratoriumsmedizin, Stuttgart, Deutschland

Zusammenfassung

Eine antithrombotische Therapie mit einem P2Y₁₂-Inhibitor in Kombination mit Acetylsalicylsäure ist die Standardtherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder nach koronarer Stentimplantation. Als P2Y₁₂-Inhibitor wird vor allem Clopidogrel verwendet, seit Kurzem steht mit Prasugrel eine weitere Substanz zur Verfügung. Aufgrund der sehr unterschiedlichen interindividuellen Pharmakokinetik von Clopidogrel aufgrund genetischer Polymorphismen und der Interaktionen mit anderen Pharmaka ist die Therapieüberwachung komplex. Wegen der sehr häufigen Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmern und der therapeutischen Konsequenzen sowohl bei einer Unterdosierung als auch bei einer Überdosierung ist eine Therapieoptimierung extrem wichtig. Mittels pharmakogenetischer Tests wie auch durch ein Monitoring der Thrombozytenfunktion kann eine Therapieoptimierung erreicht werden. Für das funktionelle Monitoring steht eine Reihe von Tests zur Verfügung, die sich stark vom Aufwand wie auch von den Ergebnissen unterscheiden. Von besonderem Interesse sind Tests, die als „Point-of-Care-Tests“ angeboten werden und so unmittelbar den Therapieerfolg überwachen sollen. Allerdings ist der Beweis des Nutzens dieser pharmakogenetischen und funktionellen Tests in prospektiven Studien noch nicht erbracht worden.

Schlüsselwörter: akutes Koronarsyndrom; Clopidogrel; Point-of-Care-Testing; Prasugrel; P2Y₁₂-Rezeptor.

Abstract

The dual platelet inhibition therapy with a P2Y₁₂-inhibitor and with acetylsalicylic acid is standard of care in patients

with acute coronary syndrome or after implantation of coronary stents. Clopidogrel is the most often used P2Y₁₂-inhibitor and prasugrel has recently been approved. Clopidogrel dosing is very complex because of highly heterogeneous inter-individual pharmacokinetics due to genetic polymorphisms and interactions with concomitant medication. Optimization of platelet inhibition therapy is pivotal because platelet inhibitors are one of the most frequently used drugs and overdosing as well as underdosing has enormous consequences. For optimization, pharmacogenetic tests as well as platelet function tests have been developed. Wide arrays of platelet function tests are available with very different complexity and different results. With appropriate point-of-care-tests, dosing can be adjusted immediately. However, pharmacogenetic tests as well as platelet function tests have not yet demonstrated their benefit in prospective studies.

Keywords: acute coronary syndrome; clopidogrel; point-of-care-testing; prasugrel; P2Y₁₂ receptor.

Duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Clopidogrel und ASS

Der Einsatz der primären perkutanen Koronarintervention (PCI) führt zu einer schnellen Reperfusion und zu einer verbesserten Überlebensrate bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und ist der fibrinolytischen Therapie überlegen. Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom besteht oft eine erhöhte Thrombozytenaktivierung und die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch eine optimierte Therapie ist entscheidend für die Prognose. In der Regel erfolgt eine sogenannte „duale thrombozytenhemmende Therapie“ durch die Anwendung von P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten [zur Hemmung der Adenosindiphosphat (ADP)-induzierten Thrombozytenaggregation] in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) [zur Hemmung der thrombozytären Thromboxan-A₂-Synthese]. Diese Kombination ist der Monotherapie mit ASS [1] deutlich überlegen und ist die Standardtherapie bei Patienten mit Myokardinfarkt, dem akuten Koronarsyndrom und Patienten mit PCI [2].

Die ADP-Wirkung der Thrombozytenaggregation erfolgt über die beiden ADP-Rezeptoren P2Y₁ (G_q-gekoppelt) und

*Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth, Institut für Laboratoriumsmedizin, Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH, Adlerstraße 7, 70199 Stuttgart, Deutschland
Tel.: 0711/6489-2760
Fax: 0711/6489-2688
E-Mail: orth@vinzenz.de

P2Y₁₂ (G_i-gekoppelt). Aufgrund der im Gegensatz zum P2Y₁₂-Rezeptor selektiven Gewebeverteilung ist der P2Y₁₂-Rezeptor das ideale Ziel einer thrombozytenhemmenden Therapie. Dazu werden Thienopyridine eingesetzt: Zunächst wurde Ticlopidin verwendet; wegen seiner schwerwiegenden Nebenwirkungen (wie Neutropenie, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) wird seit 1999 vor allem Clopidogrel verwendet.

Clopidogrel kann leider trotz seiner nachgewiesenen sehr effektiven Wirkungen am P2Y₁₂-Rezeptor nicht als idealer Thrombozytenaggregationshemmer bezeichnet werden. Der Grund dafür liegt in seinen pharmakologischen Eigenschaften: Die Zeit bis zum Eintritt einer Hemmung der Thrombozytenfunktion beträgt mehrere Stunden, was vor allem bei der PCI nachteilig ist. Durch die irreversible Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors kommt es zudem über einen längeren Zeitraum zu einem gesteigerten Blutungsrisiko.

Auch beim akuten Koronarsyndrom wird die möglichst frühe P2Y₁₂-Blockade empfohlen [2]. Typischerweise wird eine PCI in etwa 60% bis 70% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführt. Die übrigen Patienten werden entweder konservativ oder mit einer Koronarbypassoperation behandelt. Bei einer notwendigen Koronarbypassoperation ist die länger anhaltende und irreversible Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel sehr nachteilig, da sie mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko verbunden ist.

„Clopidogrel-Nonresponder“ und „Clopidogrelresistenz“

Clopidogrel ist ein Prodrug, das erst durch zwei hepatische Metabolisierungsschritte in die aktive Komponente umgewandelt wird. Beide Metabolisierungsschritte durch Cytochrome P450 (CYP) hängen stark von genetischen Polymorphismen ab. Eine verminderte Metabolisierung, vor allem durch das CYP2C19*2 Allel, betroffene Personen werden als „Poor metabolizers“ bezeichnet, führt zu einer verminderten Bildung des aktiven Metaboliten [3]. Die Häufigkeit einer verminderten Wirkung von Clopidogrel, was sich phänotypisch als „Nonresponder“ oder als schwacher Responder im Hinblick auf die Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation manifestiert – liegt in der kaukasischen Bevölkerung bei ca. 30% und bei der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung sogar bei 40% [4, 5]. Der molekulare Mechanismus des „Nonresponder“-Phänotyps kann einerseits eine verminderte Bildung der aktiven Substanz sein, wie sie bei den „Poor metabolizers“ besteht. Die Food and Drug Administration (FDA) hat daher im März 2010 vorgeschrieben, dass in der Packungsbeilage auf die verminderte Aggregationshemmung bei den sogenannten „Poor metabolizers“ hingewiesen werden muss. Der „Nonresponder“-Phänotyp kann andererseits auch durch eine Hemmung der CYP durch bestimmte Medikamente verursacht werden. Deshalb wurde bereits im November 2009 von der FDA gewarnt, dass bei der gemeinsamen Einnahme von

Omeprazol (ein Inhibitor von CYP2C19) die Wirkung von Clopidogrel abgeschwächt ist. Diese Interaktion ist von besonderer Relevanz, da eine Vielzahl von Patienten Protonenpumpeninhibitoren gemeinsam mit Clopidogrel erhalten. Auch die aktuelle deutsche Fachinformation weist auf die mögliche Abschwächung der Therapie durch die genetischen Polymorphismen und die Komedikation hin.

Erschwert wird die praktische Durchführung der CYP Genotypisierung in den USA aber dadurch, dass der angebotene kommerzielle Test nicht die dafür notwendige FDA-Zulassung hat und die Anwendung daher ein „Off-label-use“ wäre. In Deutschland besteht die Problematik mit dem kürzlich in Kraft getretenen Gendiagnostikgesetz: Danach darf die Genotypisierung erst nach Aufklärung, Einwilligung und Beratung mit jeweils entsprechender ausreichender Bedenkzeit erfolgen. Das schließt den Einsatz dieser an sich sinnvollen Tests in Notfallsituationen – wie sie regelmäßig beim akuten Koronarsyndrom oder dem akuten Myokardinfarkt vorliegen und wo eine adäquate, schnelle Aggregationshemmung extrem wichtig ist – von vornherein aus.

Die Unwirksamkeit der Therapie wird teilweise auch als „Resistenz“ gegenüber dem Thrombozytenaggregationshemmer bezeichnet [6]. Ursächlich dafür kann neben den oben beschriebenen genetischen Polymorphismen aber auch die Non-Compliance mit der Medikation, Komorbiditäten und die Interaktion mit der weiteren Komedikation sein. So nehmen nahezu alle Patienten neben ASS und dem P2Y₁₂-Inhibitoren und einem Protonenpumpeninhibitor auch ein Statin, einen β-Blocker und einen Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor bzw. einen Angiotensin-II-Rezeptorblocker ein. Allein aufgrund der großen Anzahl von verschiedenen gleichzeitig eingenommenen Substanzen ist eine mangelhafte Compliance der Patienten nicht selten.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass eine „Resistenz“ auch gegenüber ASS beobachtet wird. Die Ursachen hierbei ähneln denen der P2Y₁₂-Inhibitoren [1]. Die klinische Bedeutung der Clopidogrel-„Resistenz“ ist vor dem Hintergrund der sehr häufigen Verordnungen, Thrombozytenaggregationshemmer sind eine der weltweit umsatzstärksten Substanzklassen, und der enormen therapeutischen Konsequenzen sowohl einer Unterdosierung als auch einer Überdosierung extrem wichtig und wurde in einer Übersichtsarbeit kürzlich dargestellt [6]. In den vergangenen Jahren haben sich sowohl durch die Weiterentwicklungen der P2Y₁₂-Inhibitoren als auch durch neue Entwicklungen beim Monitoring des Medikamenteneffektes und der Genotypisierung bis hin zur vollständigen Sequenzierung neue wichtige Aspekte ergeben, die nachfolgend dargestellt werden [7].

Optimierung der Clopidogreltherapie

Beachtung der genetischen Polymorphismen Der verzögerte Wirkungsbeginn einer Therapie kann durch eine hohe erste Dosis auf einen Wirkbeginn nach ca. 3 h verhindert werden [8]. Die sehr hohe interindividuelle Variabilität mit einer ungenügenden Wirkung („Clopidogrelresistenz“)

bei einem Drittel der behandelten Personen [9] führt tatsächlich zu einer erhöhten Rate an kardialen Zwischenfällen: So hat sich der CYP2C19-Polymorphismus bei der Clopidogreltherapie in einer Reihe von Studien als Prädiktor für klinische Ereignisse gezeigt. So finden sich beim CYP2C19*2-Allel („Poor metabolizer“) häufiger klinische Ereignisse als beim Wildtypallel: Es bestand ein dreifach höheres Risiko für Herzinfarkt, Tod oder erneute PCI und sogar ein sechsfaches Risiko für eine Stenthrombose gegenüber den Trägern des Wildtypallels [3, 10, 11].

Beachtung der möglichen Interaktionen mit der Komedikation Die Interaktion von Protonenpumpeninhibitoren und Clopidogrel hat sich in einer Vielzahl von Studien gezeigt [5, 12] und es folgten daraus Empfehlungen zur Kombination mit bestimmten Protonenpumpeninhibitoren. Insbesondere die Kombination mit Omeprazol sollte demnach vermieden werden, da Omeprazol CYP2C19 inhibiert. Unter Clopidogrel hat eine Medikation mit Lansoprazol nur einen geringen Effekt auf die Thrombozytenreakтивität, gemessen in-vitro [13], für Pantoprazol und Esomeprazol konnte keine Veränderung der in-vitro Thrombozytenreakтивität gezeigt werden [5, 12, 14]. Unerwartet war allerdings die Auswertung [15], die in einer großen Studie (TRITON-TIMI 38) in-vivo gerade keine Effekte auf die kardialen Zwischenfälle durch die Anwendung von Protonenpumpenhemmern gefunden hat, obwohl bei der in-vitro Thrombozytenaggregationshemmung in der verwandten Studie (PRINCIPLE-TIMI 44) ein deutlicher Effekt der Protoneninhibitoren bestand. Zusammengefasst ist die Datenlage zur Interaktion von Clopidogrel mit den Protonenpumpeninhibitoren sehr heterogen und weitere prospektive randomisierte Studien sind zur abschließenden Beurteilung notwendig.

Beachtung von Komorbiditäten Die Expression des P2Y₁₂-Rezeptors soll bei Diabetikern erhöht sein. So fand sich daher in einer Reihe von Studien bei diesem Patientenkollektiv eine erhöhte Häufigkeit der Clopidogrelresistenz. Als Ursache diskutiert werden Effekte der Fibrinogenkonzentration, Mikropartikel, erhöhter Tissue Factor und auch direkte Effekte der Blutglukosekonzentration auf die Expression des P2Y₁₂-Rezeptors [16, 17].

Labormethoden zur Testung der Thrombozytenaggregation

Als Labormethode der Wahl zur Bestimmung der P2Y₁₂-Inhibition wird der durchflusszytometrische VASP-Test empfohlen [18–20]. VASP, das Vasodilatator-stimulierte Phosphoprotein, ist ein intrazelluläres Thrombozytenprotein, das im Ruhezustand nicht phosphoryliert ist. Die Phosphorylierung von VASP ist abhängig von der Aktivierung des P2Y₁₂-Rezeptors. Die VASP-Phosphorylierung wird über die zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP)-Kaskade beeinflusst. Prostaglandin E₁ (PGE₁) aktiviert diese Kaskade, während ADP durch den P2Y₁₂-Rezeptor die Phosphorylierung hemmt. Die VASP-Phosphorylierung korreliert mit der

Blockade des P2Y₁₂-Rezeptors und die nicht-phosphorylierte Form korreliert mit der aktiven Form des P2Y₁₂-Rezeptors. Die Wirkung der P2Y₁₂-Inhibitoren kann über das Fortbestehen der VASP-Phosphorylierung gemessen werden nach Induktion durch PGE₁ in Anwesenheit von ADP.

Im Vergleich einer ganzen Reihe von funktionellen Tests mit den Konzentrationen der aktiven Clopidogrelmetabolite zeigte sich auch eine gute Korrelation mit dem VerifyNow P2Y₁₂-Assay, und schlechter, mit der induzierten Transmissions-Aggregometrie (LTA) mit 20 µmol/L ADP. Die LTA wurde allerdings in anderen Studien als Goldstandard bezeichnet [21–23]. Die ADP-induzierte Gesamtblut Impedanzaggregometrie (WBA) und die LTA mit 5 µmol/L ADP zeigten eine schlechte Korrelation. Die Ergebnisse des IMPACT-R nach Vorstimulation mit ADP korrelierte nicht mit den aktiven Clopidogrelmetaboliten [19]. Die in vivo Blutungszeit ist für die Testung ungeeignet [24].

Einige Tests sind auch als Point-of-Care-Verfahren verfügbar, die Besonderheiten dieser Tests sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zum derzeitigen Zeitpunkt scheint von den Point-of-Care-Tests der VerifyNow P2Y₁₂-Assay für den Einsatz geeignet zu sein. Bei den anderen Tests, die teilweise erst seit Kurzem verfügbar sind und die vom Testprinzip auch geeignet scheinen, sind noch keine validen Daten über den Nutzen verfügbar.

Die Präanalytik der Aggregationsteste ist sehr komplex und empfindlich. Verschiedene Blutentnahmesysteme wurden daher entwickelt, wobei durch die Zugabe von Natriumcitrat, Hirudin oder Benzoylsulfonyl-D-Arginyl-Prolyl-4-Amidinobenzylamid (einem Inhibitor von Faktor Xa und Faktor IIa) die Aktivierung der Thrombozyten unterbunden wird [27]. Mithilfe dieser Zusätze ist eine Bestimmung der Thrombozytenaggregation auch in Proben möglich, die über einen kurzen Zeitraum gelagert wurden. Interessant sind insbesondere Substanzen wie das Benzoylsulfonyl-D-Arginyl-Prolyl-4-Amidinobenzylamid, die einen Probentransport zumindest über kurze Entfernung innerhalb einiger Stunden ermöglichen. Bei der Blutentnahme kann es über eine Thrombinaktivierung schon zu einer Voraktivierung der Thrombozyten führen: Bei der Blutentnahme und bei der Präparation von plättchenreichen Plasma notwendigen Zentrifugation kommt es zur Freisetzung von ADP aus Thrombozyten und Erythrozyten und dadurch zu einer verminderten Ansprechbarkeit der ADP-Rezeptoren. Nach ca. 15 min ist die Ansprechbarkeit wieder hergestellt, allerdings erschöpfen sich die Energievorräte der Zellen nach ca. 3 bis 4 h. Ohne Stabilisierung müssen die Untersuchungen im Zeitraum zwischen 30 min nach der Abnahme bis ca. 3 h nach der Entnahme durchgeführt werden [28]. Insgesamt ist aber die Reproduzierbarkeit und Präzision der Aggregationsmessungen und die interne und externe Qualitätssicherung derzeit noch nicht ausreichend. Problematisch sind weiterhin Patienten mit einer stark erhöhten oder verminderten Thrombozytenzahl und vor allem bei den Vollblutmethoden, Patienten mit einer veränderten Rheologie, z.B. durch einen pathologischen Hämatokrit. Die Aggregationsmessungen werden daher nicht routinemäßig zur Therapieoptimierung empfohlen [24].

Tabelle 1 Bedside-Monitoring von P2Y₁₂-Inhibitoren (mod. nach [22, 25, 26]).

Methode	benötigte Komponenten	Messmethode	Grenzen der Methode	Klinische Daten
PFA-100	Gerät, Einmalkartusche	Zeit bis zum Verschluss einer definierten Apertur, beschichtet mit ADP, PGE ₁ und CaCl ₂ , unter hohem Scherstress	Einfluss von Hämatokrit, von Willebrand Faktor, Fibrinogen und Thrombozytenzahl, Reproduzierbarkeit	Nein
Plateletworks	EDTA-, ADP-Röhrchen, Cellcounter	Unterschied der Thrombozytenzahl nach Stimulation mit ADP vs. unstimuliert	Ergebnisse sehr stark von der Zeit zwischen Probenabnahme und Untersuchung abhängig	Nein
VerifyNow P2Y ₁₂	Gerät, Einmalkartusche	Agglutination von Fibrinogen-beschichteten Beads an Thrombozyten in der Anwesenheit von ADP und PGE ₁	Mögliche Ungenauigkeit der Hilfsmessung (%Inhibition) als Marker für die Aggregation vor der Gabe von Clopidogrel	Ja
Multiplate	Gerät, Einmalkartusche	Anhaftung und Aggregation von Thrombozyten nach Aktivierung mit ADP bzw. mit TRAP	Einfluss von Hämatokrit und Thrombozytenzahl, Reproduzierbarkeit, Präanalytik	Nein
TEG platelet mapping	Instrument, Software, Computerinterface, Einmalzapfen und Gefäß	Effekt der Thrombozyten an der Gerinnselfestigkeit unter ADP-Stimulation	Sehr aufwändige Methode mit multiplen manuellen Pipettierschritten	Ja

ADP, adenosindiphosphat; PGE₁, prostaglandin E₁.

Pharmakokinetik und Pharmakogenetik von Clopidogrel

Die molekularen Mechanismen der Clopidogrelpharmakokinetik sind komplex: An erster Stelle kommt der ABCB1-Transporter, auch als MDR1 oder als P-Glycoprotein bezeichnet. Er beeinflusst die intestinale Resorption von Clopidogrel. Bei Personen mit dem TT-Genotyp des C3435T-SNPs (rs1045642) finden sich durch die hohe Aktivität des ABCB1 und somit einer erhöhten Sekretion in das Darmlumen reduzierte Clopidogrelkonzentrationen [10, 29]. Durch Esterasen wird Clopidogrel sehr schnell in die deacetylierten Metabolite gespalten. Wegen dieses hohen First-pass-Metabolismus kann Clopidogrel selbst nicht im Plasma nachgewiesen werden (Abbildung 1).

Der deacetylierte Metabolit ist das Substrat für die folgende Biotransformation: Das Leberenzym CYP2C19 ist in erster Linie für den aktiven Metaboliten von Clopidogrel verantwortlich. Das CYP2C19*1 Allel hat eine normale Aktivität. Bei den Allelen CYP2C19*2 (rs4244285) und *3 (rs4986893) werden keine aktiven Metabolite gebildet. Diese beiden Allele sind verantwortlich für den „Poor metabolizer“-Phänotyp in 85% der Kaukasier und 99% der Personen mit asiatischer Abstammung. CYP2C19*4 (rs28399504), *5, *6, *7, und *8 sowie weitere Allele können auch zu einem reduzierten oder fehlenden Metabolismus von Clopidogrel führen, sind aber wesentlich seltener als das Allel CYP2C19*2 und *3.

Wenn ein Patient zwei „Loss of function“-Allele besitzt, manifestiert sich das als „Poor metabolizer“. Erschwert wird die Beurteilung durch die Mitbeteiligung anderer Cyto-

chrome und vor allem auch durch die Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren, die über die gleichen Enzyme metabolisiert werden wie Clopidogrel. Auch andere Substanzen wie Cimetidin, Fluoxetin, Fluconazol, Isoniazid, Modafinil, Oxcarbazepin, Topiramat und Voriconazol, die allerdings deutlich seltener in Kombination mit Clopidogrel eingesetzt werden, werden über die gleichen Stoffwechselwege metabolisiert [30].

Kompliziert wird die Bewertung der pharmakogenetischen Untersuchungen des CYP2C19 dadurch, dass auch weitere Cytochrome (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5) am Metabolismus beteiligt sind. Durch Polymorphismen dieser Cytochrome bzw. durch Interaktion mit anderen inhibierenden bzw. induzierenden Xenobiotika, die über diese Cytochrome metabolisiert werden, besteht eine sehr komplexe Interaktion, was die individuelle Beurteilung erschwert. Für die praktische Untersuchung dieser Vielzahl von Allelen bieten sich Genchips an, wie sie bereits kommerziell erhältlich sind [3, 31]. Vorteilhaft ist die simultane Genotypisierung einer Vielzahl von Allelen. Nachteilig ist, dass in der Regel (heterozygote) Duplikationen oder Deletionen nicht detektiert werden können und somit selbst durch eine recht aufwändige Genotypisierung die Pharmokodynamik nur teilweise vorhergesagt werden kann. Bei der Warfarindosierung wurden ähnliche Befunde erhoben: Dort sind zwei Allele (von CYP2C9 und VKORC1) entscheidend für die Warfarinerhaltungsdosis, was eine Genotypisierung sinnvoll erscheinen lässt. Durch die Genotypisierung kann aber tatsächlich nur eine überraschend geringe Verbesserung der INR-Einstellung erzielt werden [32].

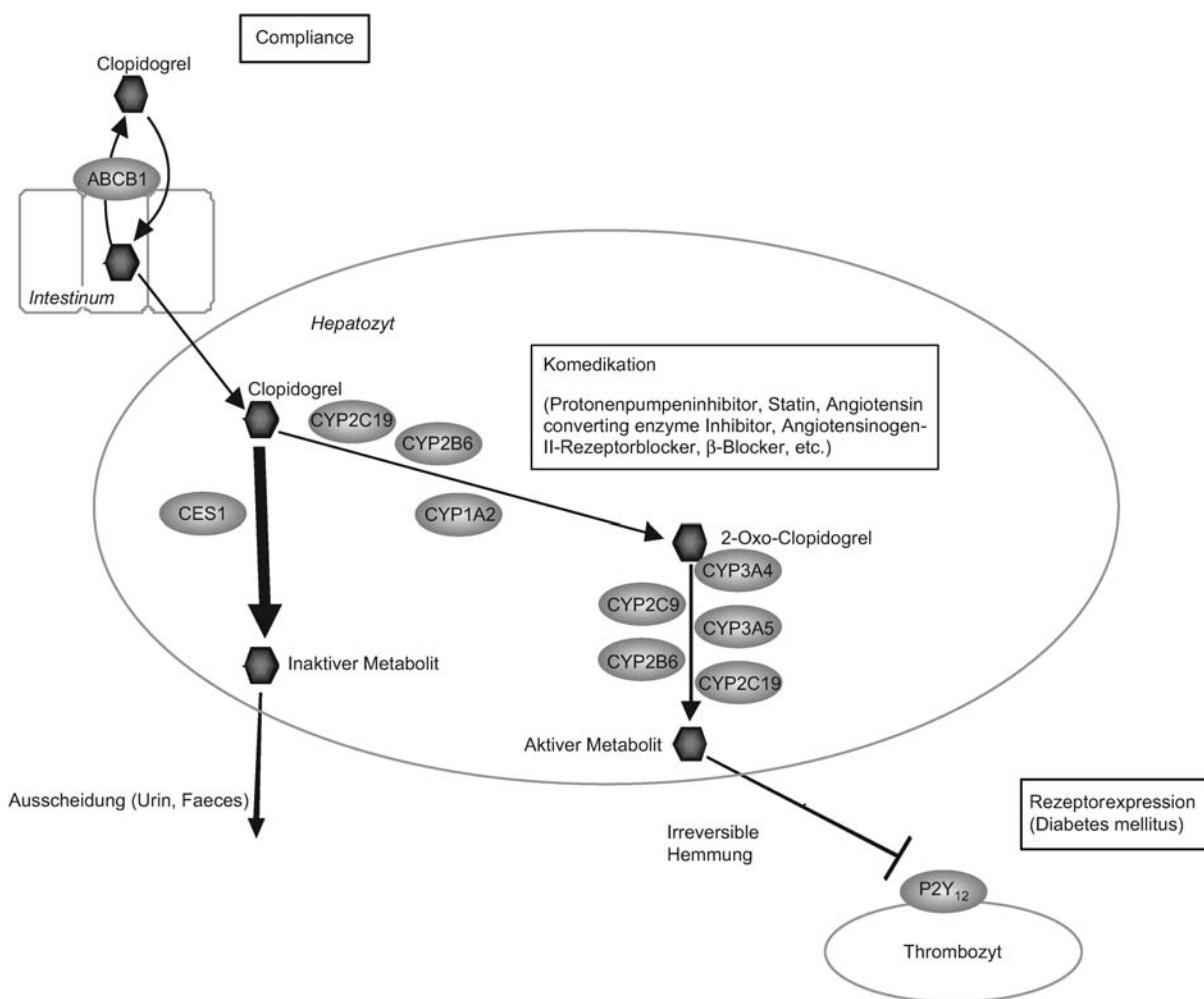


Abbildung 1 Bekannte Einflüsse auf die Wirksamkeit einer Clopidogreltherapie.

Die Polymorphismen der aufgeführten Enzyme wurden auf relevante Polymorphismen getestet [10]. Die Effekte der Komedikation beruhen auf einer Hemmung der CYP-Enzyme oder auf einer Kompetition um einen gemeinsamen Abbauweg (Abbildung mod. nach [30]). CYP, cytochrome P450.

Chirurgische Eingriffe unter P2Y₁₂-Blockade

Aufgrund der langen notwendigen Therapiedauer (zwölf Monate nach „Drug eluting Stents“, sechs Monate nach „Bare metal Stents“, eine Verlängerung der Therapie über diese Zeiträume hat keine Vorteile [33]), müssen bei einer großen Anzahl an Patienten unter einer P2Y₁₂-Blockade chirurgische Eingriffe durchgeführt werden. Insgesamt ist hierzu die Datenlage nicht eindeutig. Elektive Operationen sollen, wenn möglich, verschoben werden auf das Ende der P2Y₁₂-Blockade. Bei nichtverschiebbaren Operationen müssen das Blutungsrisiko und das Thromboserisiko abgewogen werden [34]. Das ist aus den oben angeführten Punkten aber oft nur sehr schwierig festzulegen: Durch das (vorzeitige) Absetzen der dualen thrombozytenhemmenden Therapie kommt es, besonders bei den beschichteten sogenannten „Drug-eluting-Stents“, zu einer dramatischen Zunahme von Stentthrombosen [35]. Es wurde vorgeschlagen, vor chirurgischen Eingriffen die Hemmung der Thrombozytenfunktion in vitro

zu bestimmen [36]. Bei „Clopidogrelresistenz“, d.h. keinem Nachweis einer P2Y₁₂-Blockade und somit einer Unwirksamkeit der thrombozytenhemmenden Therapie, sollte dann das Blutungsrisiko nicht erhöht sein und der chirurgische Eingriff könnte frühzeitig vorgenommen werden. Berücksichtigt werden muss aber die Hemmung durch ASS: Beim gleichzeitigen Absetzen des (unwirksamen?) Clopidogrels und des (wirksamen?) ASS ist ein erhöhtes Atherothromboserisiko anzunehmen. Wichtig ist weiter, dass die Aggregationstests nur wenige physiologische Aspekte der Thrombozytenaggregation messen können. Insbesondere bei neuen Substanzen mit anderen Wirkprofilen können unter Einsatz der bekannten Aggregationstests unter Umständen falsche Rückschlüsse gezogen werden.

Eine Alternative zum Verschieben der Operation ist die perioperative Umstellung der thrombozytenhemmenden Therapie. Heparine sind dazu allerdings nicht geeignet: Unfraktioniertes Heparin führt sogar zu einer Aktivierung der Thrombozyten und auch niedermolekulares Heparin bietet

keine ausreichende Thrombozytenhemmung [37]. Sinnvoll kann eine perioperative Umstellung der Clopidogrel/ASS-Therapie auf einen intravenös applizierbaren Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten mit kurzer Halbwertszeit sein, wie Tirofiban oder Eptifibatide. Abciximab dagegen ist wegen seiner Wirkdauer bis 48 h nach der Gabe als Bridgingsubstanz nicht geeignet [38]. Wegen der langen Wirksamkeit von Clopidogrel muss bei hohem Blutungsrisiko, wie bei rückenmarksnaher Punktion, Clopidogrel sieben Tage vor dem Eingriff pausiert werden [39].

Neuentwicklungen der P2Y₁₂-Inhibitoren

Weiterentwicklungen von Clopidogrel sind Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor (Tabelle 2). Prasugrel ist bereits zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt mit primärer oder verzögerter PCI, zugelassen. Ticagrelor [42] und Cangrelor [43, 44] werden in Phase-3-Studien getestet, die Zulassung von Ticagrelor [45] wird in Kürze erwartet. Diese Substanzen zeigen allgemein eine stärkere Wirksamkeit als Clopidogrel, aber auch ein höheres Blutungsrisiko. Erschwert wird der Vergleich der verschiedenen Substanzen durch teilweise diskrepante in-vitro und in-vivo Ergebnisse, durch die Selektion der verwendeten Thrombozytenfunktionsteste und durch die Wahl des geeigneten Endpunktes bei den Fall-Kontrollstudien. Insgesamt ist die Bewertung der Studien trotz der sehr großen Patientenkollekte sehr komplex.

Prasugrel

Prasugrel ist ein irreversibler Inhibitor des P2Y₁₂-Rezeptors und ist seit 2009 als orale Darreichung für die Therapie bei

den Patienten mit akutem Koronarsyndrom zugelassen, bei denen eine PCI indiziert ist. Auch bei Prasugrel ist eine Spaltung durch Esterasen notwendig und daher lässt sich Prasugrel wegen des hohen First-Pass-Effektes nicht im Plasma nachweisen. Ein großer Unterschied von Prasugrel gegenüber Clopidogrel ist, dass der aktive Metabolit durch vier CYP-Enzyme gebildet werden kann, und dass dadurch ein einzelnes inaktives CYP, im Gegensatz zu Clopidogrel, in der Regel durch die anderen CYPs kompensiert werden kann [46, 47]. Die Substanz ist etwa 10-mal potenter als Clopidogrel und der Wirkungsbeginn ist deutlich schneller.

In einer großen Zulassungsstudie mit 13600 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Triton-TIMI-38; [48]) konnte nachgewiesen werden, dass die duale Hemmung mit Prasugrel und ASS der Therapie mit Clopidogrel und ASS signifikant überlegen ist, in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall). Von der Therapie profitierten sowohl Patienten mit „Bare-metal-Stents“ ebenso wie Patienten mit „Drug-eluting-Stents“. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen war allerdings auch erhöht (Clopidogrel 1,8% vs. Prasugrel 2,4%). Die Risikoreduktion von Prasugrel gegenüber Clopidogrel zeigte sich auch bei den 3146 Diabetikern der Studie. Insgesamt konnte aber trotz der sehr hohen Patientenzahl kein besseres Überleben in der Prasugrelgruppe als in der Clopidogrelgruppe gezeigt werden [21, 45]. Die erhöhte Blutungsgefahr durch Prasugrel besteht besonders bei Personen > 75 Jahren und < 60 kg Körpergewicht [40]. Einschränkend muss zu dieser Studie angemerkt werden, dass die Häufigkeit von Myokardinfarkten in dieser Studie sehr viel höher war als in Vergleichsstudien, was das für Prasugrel positive und das für Clopidogrel negative Ergebnis relativiert [49].

Interessant ist eine kürzlich erschienene weitere Zwischenauswertung der TRITON-TIMI38-Studie, die erstmalig die

Tabelle 2 Übersicht über die thrombozytenhemmenden Medikamente (mod. nach [40, 41]).

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Prodrug	Ja	Ja	Nein	Nein
oral verfügbar	Ja	Ja	Ja	Nein
Initialdosis (mg)	300	60	180	30 µg/kg
Unterhaltungsdosis (mg)	75	10	90	4 µg/kg/min
Häufigkeit der Dosierung	Einmal täglich	Einmal täglich	Zweimal täglich	Perfusor
Wirkungsbeginn	Verzögert	Schnell	Schnell	Schnell
Wirkungsende	Verzögert	Verzögert	Schnell	Schnell
Individuelle Variabilität	Groß	Klein	Klein	Klein
CYP-450 Aktivierung	Ja (zweifach)	Ja	Nein	Nein
Irreversible P2Y ₁₂	Ja	Ja	Nein	Nein
Inhibition				
Relative Potenz	Niedrig	Hoch	Hoch	Hoch
Durchschnittliche Thrombozytenhemmung	ca. 50%	~ 70%	~ 95%	> 95%
Zeit bis zum Wirkungsbeginn	a. 12 h	2 h	2 h	Wenige Minuten
Halbwertszeit	Lebensdauer der Thrombozyten	Lebensdauer der Thrombozyten	7–12 h	30–60 min
Pause vor Herzchirurgie	> 5 day	> 7 day	> 3 day	Keine?
CYP-450, cytochrome P450.				

Kosten-Nutzen-Aspekte von Clopidogrel und Prasugrel in einer prospektiven Studie untersucht hat. An 6705 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter PCI konnte gezeigt werden, dass die effektivere, aber teurere, P2Y₁₂-Hemmung durch Prasugrel zumindest unter Betrachtung der US-amerikanischen Kostenstruktur kosteneffektiv durch das Vermeiden von Wiederholungs-PCI war [50].

Es stellte sich in verschiedenen Studien auch bei Prasugrel wie schon bei Clopidogrel ein heterogenes Ansprechen der Patienten dar. Anhand einer Subgruppe der TRITON-TIMI38-Studie konnte mittels des VASP-Tests und des LTA-Tests zwar eine stärkere Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors unter Prasugrel als unter Clopidogrel festgestellt werden, aber auffällig (und noch nicht ausreichend erklärt) ist auch unter Prasugrel, dass ein erheblicher Anteil der Patienten nicht die erwartete Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors zeigte [21]. Eine Überwachung der antiaggregatorischen Therapie mittels Thrombozytenfunktionsuntersuchungen kann daher sinnvoll sein [36], auch wenn Vorgaben zur Dosisanpassung bei Prasugrel-Nonrespondern noch nicht existieren und die Ergebnisse verschiedener Thrombozytenfunktionstests teilweise diskrepante Ergebnisse erbringen.

Ticagrelor

Ticagrelor stellt eine mögliche therapeutische Alternative in oraler Darreichung für die nahe Zukunft dar. Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel ist Ticagrelor ein reversibel wirkender P2Y₁₂-Inhibitor. Es ist kein Thienopyridin, sondern ein Cyclopentyl-Triazo-Pyrimidin. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit muss es allerdings zweimal täglich gegeben werden. Nach Absetzen der Substanz zeigt sich eine normale Thrombozytenfunktion schon wieder nach zwei bis drei Tagen (zum Vergleich von fünf bis zehn Tage bei den Thienopyridinen). Das führt dazu, dass Blutungen, obwohl sie wegen der höheren Wirkstärke des Ticagrelor häufiger zu erwarten sind, einfacher behandelt werden könnten [45]. Nebenwirkungen der Ticagrelorthерапie, die recht häufig zum Absetzen der Therapie führen, sind Bradykardien und Dyspnoe sowie Kreatinin- und Harnsäureerhöhungen.

In einer Studie mit 18624 Patienten (PLATO) wurde Clopidogrel mit Ticagrelor verglichen. Es zeigte sich neben der zu erwartenden Verminderung der primären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) auch eine Verminderung der Gesamtmortalität um 2% (absolut um 1,1%) [51]. Die Studie hatte allerdings nicht die notwendige Patientenzahl, um diese Aussage statistisch sicher zu belegen. Aus diesen Daten lässt sich daher noch nicht Ticagrelor als neuer Standard zur thrombozytenaggregationshemmenden Therapie ableiten [52].

Studien, welche die Wirkung von Prasugrel und Ticagrelor direkt miteinander vergleichen, sind noch nicht veröffentlicht [40].

Cangrelor

Cangrelor ist ein Nonthienopyridinadenosintriphosphat-Analog, das nach i.v.-Anwendung den P2Y₁₂-Rezeptor reversibel blockiert und so besonders für die schnelle Rezeptorblockade

eingesetzt werden kann. Mit seiner kurzen Plasmahalbwertszeit wäre es besonders für den Einsatz bei Patienten geeignet, bei denen eine schnelle Thrombozytenaggregationshemmung notwendig ist und bei denen aber, z.B. wegen eines chirurgischen Eingriffs, eine normale Thrombozytenaggregation schnell wieder hergestellt werden muss. In einer Studie mit 8877 Patienten (CHAMPION PCI) wurde Cangrelor mit Clopidogrel verglichen und es fand sich keine Überlegenheit von Cangrelor, dabei aber eine deutliche Zunahme der Blutungen gegenüber Clopidogrel. Eine baldige Zulassung dieser Substanz ist daher nicht zu erwarten [44].

Weiterentwicklungen

In mehreren Phase-II-Studien wurden moderne Antikoagulanzen, direkte Thrombinantagonisten und Faktor-Xa-Inhibitoren, bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom getestet. In diesen Studien mit Rivaroxaban (ATLAS-I-Studie) [53] und Apixaban (APPRAISE-I-Studie) [54] sowie Dabigatran (REDEEM, NCT00621855) erhielten die Patienten eine duale Thrombozyteninhibitortherapie in Kombination mit den Faktor-Xa-Inhibitoren bzw. dem Thrombininhibitor. Es kam zu einer Reduktion kardialer Ereignisse, aber auch zu einer dosisabhängigen Zunahme der Blutungen. Ob durch eine Optimierung der Dosierung ein Nutzen dieser Therapie erreicht werden kann, wird derzeit in den Nachfolgestudien (ATLAS-II und APPRAISE-II) untersucht.

Konsequenzen für die Praxis

Die heute verfügbaren Thrombozyteninhibitoren ermöglichen den langanhaltenden Erfolg der interventionellen Koronareingriffe. Die thrombozytenhemmende Therapie wird bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bzw. mit „Drug-eluting-Stents“ nach der PCI für ein Jahr fortgesetzt. Mit Prasugrel steht jetzt neben Clopidogrel eine weitere Substanz zur oralen Anwendung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom zur Verfügung, die interventionell behandelt werden. Mit den weiteren, teilweise kurz vor der Einführung stehenden, Substanzen wird eine adäquate Thrombozytenfunktionshemmung bei mehr Patienten als bislang erwartet.

Notwendig ist eine individualisierte Therapie zur Minimierung der Risiken, in erster Linie einer unwirksamen Therapie und von schweren Blutungen. Dazu können funktionelle Messungen der Thrombozytenhemmung verwendet werden, wobei allerdings sämtliche derzeit verfügbaren Methoden noch deutliche Probleme zeigen (vor allem im Bezug auf Standardisierung der Präanalytik, dem Aufwand in der Durchführung und der Reproduzierbarkeit). Durch umfangreiche pharmakogenetische Untersuchungen können besonders Patienten mit einer verminderten Wirkung von Clopidogrel identifiziert werden. Die isolierte Bestimmung des CYP2C19-Genotyps reicht dafür allerdings nicht aus. Bei den neueren Substanzen wie Prasugrel und Ticagrelor scheint diese Genotypisierung eine geringere Bedeutung zu haben.

Literatur

1. Hohlfeld T. Aspirin-Resistenz. *J Lab Med* 2006;30:302–9.
2. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th edition. *Chest* 2008;133:776S–814S.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354–62.
4. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J Am Med Assoc* 2009;302:849–57.
5. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010;121:512–8.
6. Geisler T, Gawaz M. Clopidogrel resistance. *J Lab Med* 2006;30:310–6.
7. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 2010;375:1525–35.
8. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, et al. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2×2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080–8 e1.
9. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429–36.
10. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363–75.
11. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
12. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148 e1–5.
13. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–84.
14. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256–60.
15. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.
16. Shil AB, Strohm MP. Prasugrel STEMI subgroup analysis. *Lancet* 2009;373:1846; author reply 8.
17. Morel O, Kessler L, Ohlmann P, Bareiss P. Diabetes and the platelet: toward new therapeutic paradigms for diabetic atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010 Mar 25. (Epub ahead of print).
18. Schwarz UR, Eigenthaler M. Platelet flow cytometry – a new dimension. *J Lab Med* 2005;26:594–9.
19. Bouman HJ, Parlak E, van Werkum JW, Breet NJ, ten Cate H, Hackeng CM, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2010;8:482–8.
20. Harrison P, Frelinger AL 3rd, Furman MI, Michelson AD. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thromb Res* 2007;120:323–36.
21. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Braunwald E, Downey WE, Angiolillo DJ, Xenopoulos NP, et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009;30:1753–63.
22. Linnemann B, Schwonberg J, Rechner AR, Mani H, Lindhoff-Last E. Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100 system using the new test cartridge INNOVANCE PFA P2Y. *Ann Hematol* 2010;89:597–605.
23. Mani H, Lindhoff-Last E. Diagnostik, Ursachen, Relevanz eines komplexen Phänomens. Resistenz gegenüber ASS und Clopidogrel. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38:342–50.
24. Faxon DP, Freedman JE. Facts and controversies of aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009;157:412–22.
25. Price MJ. Bedside evaluation of thienopyridine antiplatelet therapy. *Circulation* 2009;119:2625–32.
26. Behr T, Behr W, von Scheidt W. Überwachung der Clopidogrel-Therapie mit Hilfe der Mehrfach-Elektroden Plättchen-Aggregometrie. *J Lab Med* 2010;34:99–107.
27. Wolf J, Sigl M, Giannitsis E, Ivandic B. Ein neues Antikoagulan zur Probengewinnung für Thrombozytenfunktionstests. *LaboratoriumsMedizin* 2010;34:149–53.
28. Favaloro EJ, Lippi G, Franchini M. Contemporary platelet function testing. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:579–98.
29. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
30. Zündorf I, Dingermann T. Ein aktuelles Problem für Regulatoren. Clopidogrel und die Pharmakokinetik. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38:360–7.
31. Daly TM, Dumaual CM, Miao X, Farmen MW, Njau RK, Fu DJ, et al. Multiplex assay for comprehensive genotyping of genes involved in drug metabolism, excretion, and transport. *Clin Chem* 2007;53:1222–30.
32. Li C, Schwarz UI, Ritchie MD, Roden DM, Stein CM, Kurnik D. Relative contribution of CYP2C9 and VKORC1 genotypes and early INR response to the prediction of warfarin sensitivity during initiation of therapy. *Blood* 2009;113:3925–30.
33. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82.
34. Eberli D, Chassot PG, Sulser T, Samama CM, Mantz J, Delabays A, et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 2010;183:2128–36.
35. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons,

- and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–8.
36. Kumar A, Roberts DH. Test before you stop. *Arch Surg* 2009;144:787; author reply 787.
 37. Koscielny J, von Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:155–66.
 38. Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, et al. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:19–22.
 39. Koscielny J. Perioperative strategie bei ASS/clopidogrel. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38:352–8.
 40. Eshaghian S, Shah PK, Kaul S. Advances in antiplatelet treatment for acute coronary syndromes. *Heart* 2010;96:656–61.
 41. Michelson AD. New P2Y₁₂ antagonists. *Curr Opin Hematol* 2009;16:371–7.
 42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
 43. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318–29.
 44. Kastrati A, Ndreppepa G. Cangrelor – a champion lost in translation? *N Engl J Med* 2009;361:2382–4.
 45. Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010;375:263–5.
 46. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketocconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735–41.
 47. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OO, Man M, et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1744–52.
 48. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, 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;373:723–31.
 49. Serebruany VL. The FDA prasugrel review: adjudication of myocardial infarction controversy. *Cardiology* 2009;114:126–9.
 50. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation* 2010;121:71–9.
 51. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–93.
 52. Brophy JM. Ticagrelor was more effective than clopidogrel in acute coronary syndromes with planned invasive treatment. *Ann Int Med* 2010;152:JC5–4.
 53. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
 54. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–85.