

Grundlegend anders als bei stabiler KHK

## Thrombozytenhemmung im akuten Koronarsyndrom

Wichtige Fortschritte in der Therapie des ACS waren die Reperfusion durch Einführung der Reperfusion durch Akut-PCI beim STEMI und die Frührevaskularisation beim Non-STEMI oder instabiler Angina. Dies war nur möglich dank der Einführung der kombinierten Hemmung der Thrombozytenaggregation mit unterschiedlich angreifenden Wirkstoffen.

**+** Les éléments clés dans le progrès du traitement de l'ACS ont été l'introduction de la reperfusion par PCI dans un STEMI aigu et la révascularisation précoce dans un non-STEMI ou angor instable. Cela a été possible que grâce à l'introduction de l'inhibition combinée de l'agrégation plaquettaire avec différents agents.

Die Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) wurde in den letzten 20 Jahren revolutioniert. Nur von wenigen anderen Erkrankungen wurde die Behandlung so umfangreich in randomisierten klinischen Studien untersucht wie die des ACS. Infolge dessen haben sich kleine Fortschritte auf verschiedensten Ebenen über die Jahre summiert und führten zu einer eindrucklichen Reduktion wichtiger Komplikationen wie Mortalität, Rezidivinfarkte oder Herzinsuffizienz. Schlüsselemente in diesem Fortschritt waren die Einführung der Akut-PCI als Reperfusionstherapie beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) sowie die Frührevaskularisation in Patienten mit Non-ST-Hebungsinfarkt oder instabiler Angina (NSTEMI-ACS) und erhöhtem Risiko. Die Einführung von „drug-eluting“ Stents (DES) vor zehn Jahren brachte weitere Vorteile für ACS-Patienten, in erster Linie eine markante Reduktion in der Inzidenz von Restenosen und somit auch von erneuten ischämischen Ereignissen. Eine weitere Folge der DES war die Möglichkeit, auch Mehrgefässerkrankungen mittels PCI zu behandeln, was zu einer Abnahme der Anzahl Patienten führte, die nach einem Herzinfarkt einer Bypassoperation zugeführt werden mussten.

Diese intensive Verflechtung des ACS mit der interventionellen Kardiologie war nur möglich dank wichtiger Fortschritte in der Thrombozytenaggregationshemmung, vor allem der Einführung des Konzeptes der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung mit unterschiedlich angreifenden Wirkstoffen. Die Thrombozytenaktivierung spielt in der Pathogenese des ACS eine Schlüs-



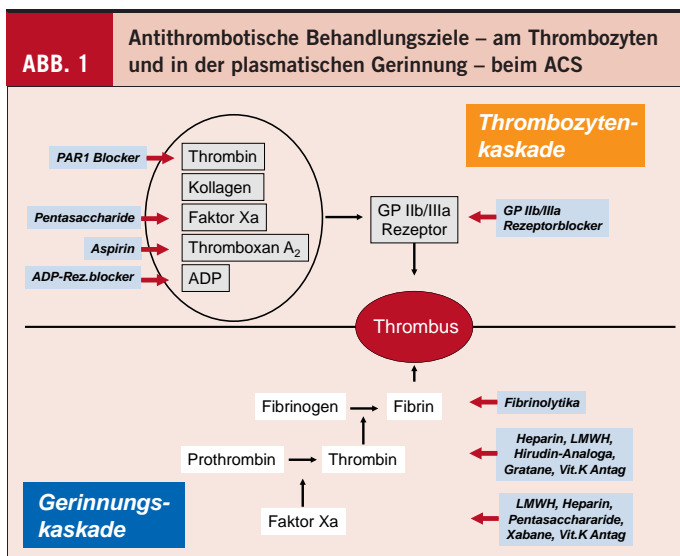
PD Dr. med. David J. Kurz  
Zürich

selrolle. In intakten Gefässen zirkulieren die Thrombozyten ohne Interaktion mit der Gefässwand. Dort, wo die Integrität der Arterienwand unterbrochen ist, werden Thrombozyten zur Läsion rekrutiert und nach Adhäsion aktiviert. Die sich bildenden Aggregate aus aktivierten Thrombozyten interagieren mit und katalysieren die plasmatische Gerinnung, was zur Bildung eines fibrinvernetzten Thrombus an der Läsion führt. Diese Vorgänge an einer rupturierten Plaque in der Koronararterie sind die pathomechanische Basis des ACS.

Obwohl die Thrombozytenaggregationshemmung prinzipiell immer bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) indiziert ist, unterscheiden sich die Behandlungsziele in der Situation eines ACS von denen der chronischen KHK grundlegend (Tab. 1). Zudem ist das Risiko für thrombotische Komplikationen nach einem ACS wesentlich höher als in der stabilen KHK. Dies erklärt, warum die kombinierte Thrombozytenhemmung im ACS – im Gegensatz zur stabilen KHK – dem Patienten Vorteile bringt. Eine Übersicht über die antithrombotischen Behandlungsmöglichkeiten beim ACS sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

### Acetylsalicylsäure

Bereits vor Jahrzehnten war die erhöhte Blutungsneigung als Nebenwirkung der analgetischen oder antipyretischen Therapie mit Aspirin bekannt. Der Wirkmechanismus hierfür wurde 1971 beschrieben, nämlich die irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase 1 (COX-1) in den Thrombozyten. Als Folge wird die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub>, ein wichtiger endogener Aktivator der Thrombozyten, blockiert. In den 80er Jahren wurde in mehreren Studien ein klarer Therapievorteil von Aspirin versus Placebo in der Behandlung von Patienten mit ACS gezeigt, seither gilt Aspirin in dieser Situation als unumstrittene Therapie der ersten Wahl. Aspirin senkt nicht nur die Mortalität, sondern auch das Risiko von Rezidivinfarkten und von zerebrovaskulären Ereignissen



**TAB. 1** Unterschiedliche Therapieziele und Anforderungen an die Thrombozytenhemmung beim ACS und in der stabilen KHK

Klinische Situation	Therapieziel
ST-Hebungsinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Unterstützung einer Reperfusionstherapie (Akut-PCI, Fibrinolyse)</li> <li>▶ Prävention der frühen Gefäßreokklusion</li> </ul>
Non-STEMI, instabile AP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vollständiger Gefäßverschluss durch Thrombus verhindern</li> <li>▶ Frührevaskularisation mittels PCI ermöglichen und unterstützen</li> </ul>
Stabile KHK	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Prophylaxe von thrombotisch-ischämischen Ereignissen im Falle einer Plaqueruptur</li> <li>▶ Krankheitsprogression verlangsamen</li> </ul>

nach ACS (1). Obwohl die Halbwertszeit vom Wirkstoff nur etwa 15 Minuten beträgt, ist die Halbwertszeit der Wirkung etwa fünf Tage, entsprechend der Lebensdauer eines Thrombozyten von sieben bis zehn Tagen. Ein durch Aspirin gehemmter Thrombozyt bleibt unwiderruflich gehemmt; im Gegensatz zu anderen Zellen verfügen Thrombozyten über keinen Proteinsyntheseapparat, so dass die irreversibel inhibierten COX-1 Enzyme nicht mehr ersetzt werden können.

Die initiale Ladedosis von 250 bis 500 mg kann intravenös oder oral in einer schnell resorbierbaren Galenik verabreicht werden. Danach genügen 100 mg täglich. An Nebenwirkungen ist in erster Linie die vermehrte Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen zu erwähnen. In Patienten mit einer entsprechend belasteten Anamnese kann mit dem begleitenden Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors wirksam vorgesorgt werden.

### Clopidogrel

Clopidogrel ist ein irreversibler Hemmer des thrombozytären ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub>. Nach Bindung des Clopidogrels wird die ADP-induzierte Aktivierung des Glykoprotein IIB-IIIa Komplexes – der wichtigste Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche – gehemmt. Clopidogrel wurde nie formal in einer Studie für den Einsatz als Monotherapie in der Akutsituation eines ACS getestet. Allerdings wurden in der CAPRIE-Studie, welche die Effektivität von Clopidogrel versus Aspirin in Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen untersuchte, mehrere Tausend Patienten innert 35 Tagen nach Myokardinfarkt eingeschlossen (2). Diese Studie ergab im primären, kombinierten Endpunkt einen knapp signifikanten Vorteil zugunsten von Clopidogrel, der aber von den meisten Experten als klinisch nicht relevant interpretiert wird. Für praktische Belange kann aber davon ausgegangen werden, dass Clopidogrel als Monotherapie auch beim ACS eine dem Aspirin äquivalente Therapie darstellt. Es ist erwähnenswert, dass Clopidogrel für sich alleine nicht mehr Blutungskomplikationen als Aspirin hervorruft.

### Duale Thrombozytenhemmung

Das Konzept einer kombinierten Thrombozytenhemmung zur Behandlung des ACS wurde erstmals in der CURE-Studie evaluiert (3). In dieser im Jahr 2001 publizierten Studie wurde der Effekt vom

Hinzufügen eines ADP-Rezeptor Blockers (Clopidogrel) zu Aspirin bei 12'562 Patienten mit Non-ST-Hebungs-ACS untersucht. Die Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn randomisiert, und während 9-12 Monaten mit Clopidogrel oder Placebo zusätzlich zu Acetylsalicylsäure behandelt. Die Studie zeigte einen klaren Behandlungsvorteil für die Kombinationstherapie in Bezug auf den primären, kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Hirnschlag), wobei vor allem, aber nicht nur, Rezidivinfarkte verhindert wurden. In dieser Studie wurde die Mehrheit der Patienten primär nicht-invasiv behandelt. Nur etwa 20% der Patienten in CURE wurden mittels PCI behandelt, diese Subgruppe wurde in der CURE-PCI-Studie separat evaluiert (4). Die Koronarintervention wurde median 10 Tage nach Randomisierung durchgeführt, danach wurden alle Patienten mit Stentimplantation während 30 Tagen mit Clopidogrel behandelt, unabhängig von der Randomisierungsgruppe. Trotzdem zeigte die CURE-PCI-Studie wiederum einen klaren Vorteil für die 9–12 Monate dauernde duale Thrombozytenhemmung in dieser Population. Aufgrund der CURE- und CURE-PCI-Daten empfehlen die grossen Fachgesellschaften den Einsatz einer dualen Thrombozytenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel für alle Patienten mit Non-STE-ACS während zwölf Monaten, ausser bei erheblichem Blutungsrisiko (5,6). Diese Therapie sollte möglichst früh initiiert werden, am besten in der Notfallstation, unabhängig von der geplanten Behandlungsstrategie (früh invasiv oder primär konservativ). Der Behandlungsbeginn bereits vor einer PCI senkt das Risiko der Intervention. Bei Patienten, die nach der Koronarangiographie eine ACPB-Operation benötigen, sollte Clopidogrel sofort abgesetzt werden und, falls möglich, fünf Tage zugewartet werden, um das Risiko von perioperativen Blutungskomplikationen zu reduzieren.

In der Regel werden auch Patienten mit ST-Hebungsinfarkten mit Aspirin und Clopidogrel behandelt. Obwohl es sich hier um eine „off-label“ Indikation handelt, ist dieser Therapieansatz in Extrapolation der CURE-Daten weitgehend akzeptiert, zumal Patienten, welche mittels Akut-PCI mit Stentimplantation behandelt wurden ohnehin eine entsprechende Indikation für Aspirin/Clopidogrel haben. Diese Evidenzlücke wurde – zumindest für die Akutbehandlung – durch die COMMIT- und CLARITY-TIMI-28-Studien

**TAB. 2** Vergleich der wichtigsten Endpunkte in den drei grossen ADP-Rezeptorblocker Studien bei ACS-Patienten

Endpunkt	CURE N = 12'562 RR (95% CI) mit Clopidogrel (vs. Placeob)	TRITON-TIMI 38 N = 13'608 RR (95% CI) mit Prasugrel (vs. Clopidogrel)	PLATO N = 18'624 RR (95% CI) mit Ticagrelor (vs. Clopidogrel)
Gesamtmortalität	0.93 (0.81 – 1.07)	0.95 (0.78 – 1.16)	<b>0.78 (0.69 – 0.89)</b>
Kardiovaskuläre Mortalität	0.93 (0.79 – 1.08)	0.89 (0.70 – 1.12)	<b>0.79 (0.69 – 0.89)</b>
Myokardinfarkt	<b>0.77 (0.67 – 0.89)</b>	<b>0.76 (0.97 – 0.85)</b>	<b>0.84 (0.75 – 0.95)</b>
Hirnschlag	0.86 (0.63 – 1.18)	1.02 (0.71 – 1.45)	1.17 (0.91 – 1.52)
Primärer kombinierter Endpunkt *	<b>0.80 ( 0.72 – 0.90)</b>	<b>0.81 ( 0.73 – 0.90)</b>	<b>0.84 (0.77 – 0.92)</b>
„Major“ Blutung	<b>1.38 (1.13 – 1.67)</b>	<b>1.45 (1.15 – 1.83)</b>	1.04 (0.95 – 1.13)

Der primäre kombinierte Endpunkt war in allen 3 Studien identisch: Kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Hirnschlag.  
Signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt.

adaptiert nach (11)

geschlossen. Beide zeigten für die ersten 30 Tage nach STEMI einen klaren Vorteil für die duale Thrombozytenhemmung (7).

### Neue ADP-Rezeptor Blocker: Prasugrel

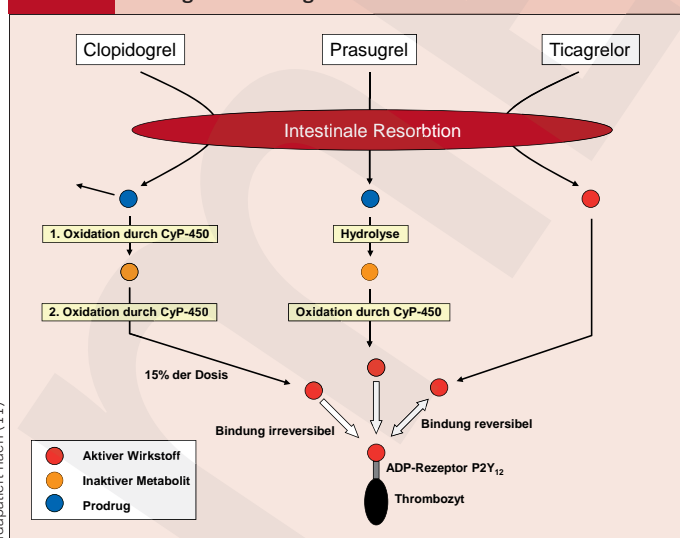
Trotz seiner klinisch klar bewiesenen Effektivität weist Clopidogrel gewisse Schwächen auf. Der Wirkungseintritt erfolgt protracted, vor allem aufgrund einer nötigen mehrstufigen Metabolisierung in der Leber. Zudem besteht eine erhebliche interindividuelle Heterogenität in der thrombozytenhemmenden Wirksamkeit (8). Ein erheblicher Teil dieser interindividuellen Heterogenität konnte auf Polymorphismen in zwei Cytochrom-P-450 Enzymen in der Leber zurückgeführt werden (Cyp2C19, Cyp2B6). Prasugrel, ein Thienopyridin der 3. Generation, hat eine andere Pharmakokinetik und hat deshalb diese Schwächen nicht. Prasugrel zeichnet sich durch einen schnelleren Wirkungseintritt, eine vollständigere Thrombozytenhemmung und eine geringere interindividuelle Heterogenität der Wirkung aus. Nach einer Ladedosis von 60 mg wird die volle Wirkung nach 30-60 Minuten erreicht, die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg einmal täglich.

Die klinische Wirksamkeit von Prasugrel wurde bisher nur im Kontext der dualen Thrombozytenhemmung – zusammen mit Aspirin – im ACS getestet (9). Die TRITON-TIMI-38-Studie war in vielen Aspekten ähnlich wie die CURE-Studie aufgebaut. Wichtige Unterschiede waren: 1) auch Patienten mit ST-Hebungsinfarkten wurden eingeschlossen und 2) bei allen Patienten war eine PCI vorgesehen. 13'608 Patienten wurden zu Prasugrel oder Clopidogrel für 6-15 Monate randomisiert. Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion von Rezidivinfarkten und Stentthrombosen unter Prasugrel, jedoch nicht der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität. Der primäre kombinierte Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Hirnschlag) wurde durch Prasugrel absolut um 2.2% gesenkt. Diese günstige Wirkung war sowohl in der Akutphase (erste 3 Tage) wie auch im langfristigen Verlauf signifikant.

Das Fehlen eines positiven Effektes auf die Mortalität wurde – wie auch schon in der CURE Studie – zum Teil auf die Zunahme von Blutungskomplikationen mit steigender Effizienz der Thrombozytenhemmung zurückgeführt. Blutungskomplikationen in ACS Patienten sind notorisch mit einer Zunahme der Mortalität assoziiert. Eine Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie zeigte aber, dass einzelne Patientengruppen speziell von Blutungskomplikationen betroffen waren. Dies waren Patienten mit transient ischämischen Attacken (TIA) oder Hirnschlag in der Vorgeschichte, betagte Patienten  $\geq 75$  Jahre und Patienten mit einem Körpergewicht  $< 60$ kg. Vor allem bei Patienten mit einer Anamnese von zerebrovaskulären Ereignissen war Prasugrel von Nachteil. Diese Patienten sollten nicht mit Prasugrel behandelt werden (absolute Kontraindikation). Für die anderen zwei Subgruppen (Alter  $\geq 75$  Jahre, Gewicht  $< 60$ kg) gilt aufgrund von pharmakokinetischen Studien eine Dosisreduktion in der Erhaltungstherapie auf 5 mg/Tag.

Von praktischer Bedeutung ist die Handhabung auf der Notfallstation. Da Prasugrel zurzeit nur nach PCI für ACS indiziert ist, ist bei Patienten mit einem STEMI die Verabreichung der Ladedosis bereits im voraus vertretbar, denn in den allermeisten dieser Fälle wird eine PCI notwendig sein. Beim Non-STE-ACS hingegen wird von einer Vorbehandlung mit Prasugrel eher abgeraten. Hier kann die Therapie in Abhängigkeit vom Koronarbefund gewählt werden: nur bei PCI sofortige Gabe von Prasugrel. Problematisch ist die Vorbehandlung mit Prasugrel vor allem dann, wenn Patienten auf-

**ABB. 2** Wirkweise und Biotransformation von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor



adaptiert nach (11)

grund des Koronarbefundes eine dringliche Bypassoperation benötigen. In der TRITON-TIMI-38 Studie waren bypass-assoziierte schwere Blutungskomplikationen unter Prasugrel viermal häufiger als unter Clopidogrel. Deshalb sollte nach Prasugrel / Aspirin bis zur Operation mindestens eine Woche zugewartet werden. Aufgrund dieser Tatsachen erscheint eine Therapie mit Prasugrel vor allem dann attraktiv, wenn die Koronarangiographie (und PCI) innert Stunden nach der Erstpräsentation mit einem ACS durchgeführt werden kann; andernfalls (Koronarangiographie innert Tagen) ist die „blinde“ Vorbehandlung mit Clopidogrel wahrscheinlich sinnvoller. Patienten, die bereits mit Clopidogrel behandelt sind, können problemlos später auf Prasugrel gewechselt werden. Auch das Umgekehrte ist bei Bedarf ohne weiteres möglich. Bei einem Wechsel sollte aber vom neuen Wirkstoff zuerst eine entsprechende Ladedosis gegeben werden, damit schnell ein Sättigungsspiegel erreicht wird.

### Ticagrelor

Ticagrelor ist der dritte ADP-Rezeptorblocker, welcher in einer grossen Endpunktstudie für seine Wirksamkeit im ACS evaluiert wurde (PLATO-Studie) (10). Im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel ist seine Bindung an den P2Y12-Rezeptor jedoch reversibel. Somit entspricht die Halbwertszeit der Wirkung nicht mehr der Halbwertszeit der Thrombozyten, sondern derjenigen des Wirkstoffs im Blut (ca. 12 Stunden). Als zweiter wichtiger Unterschied muss Ticagrelor nicht im Körper biotransformiert werden; das resorbierte Medikament ist bereits der aktive Wirkstoff (siehe Abbildung 2). Dementsprechend wird nach einer oralen Ladedosis von 180 mg eine schnelle und konsistent gute Thrombozytenhemmung erreicht. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muss Ticagrelor zweimal täglich eingenommen werden (90 mg), was in Bezug auf Patientencompliance ein Nachteil ist. Als Positivum kann hingegen der schnelle Wirkungsverlust im Falle von Blutungsproblemen oder unerwartet notwendigen Operationen eingestuft werden.

Die PLATO-Studie untersuchte die Wirkung von Ticagrelor beim ACS – additiv zum Aspirin – im Vergleich zum Clopidogrel. Der Aufbau war wiederum ähnlich wie CURE und TRITON-TIMI-38. Der primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Hirnschlag) konnte durch Ticagrelor um absolut 1.9% gesenkt werden. Als Novum konnte jedoch – erstmals in einer grossen dualen Thrombozytenhemmer-Studie – eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität von absolut 1.4% gezeigt werden (Tab. 2) (11). Dies ist wahrscheinlich zum Teil durch eine mit Clopidogrel vergleichbare Rate an Blutungskomplikationen bei gesteigerter Effektivität zu erklären. Ticagrelor war jedoch mit anderen Nebenwirkungen assoziiert (passagere Dyspnoe, ventrikuläre Pausen ohne klinische Auswirkungen).

### Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren

Diese intravenös zu verabreichenden Substanzen blockieren den „final common pathway“ der Thrombozytenaggregation, die Vernetzung der Thrombozyten untereinander durch Fibrinogen. Für alle drei Wirkstoffe, Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid, konnte eine Reduktion von ischämischen Komplikationen und Mortalität in ACS-Patienten gezeigt werden, wobei im Falle von Abciximab dies nur bei Durchführung einer PCI zutrifft (12). Alle drei Wirkstoffe werden als Bolus gefolgt von einer Dauerinfusion über einige Stunden verabreicht. Bei Abciximab hält die Wirkung nach Abset-

zen noch über gut 48 Stunden an, die anderen verlieren ihre Wirkung recht schnell, innert 1-2 Stunden. In der Regel werden diese Medikamente, die alle mit erhöhten Raten an Blutungskomplikationen assoziiert sind, heute nur im Zusammenhang mit einer invasiven Strategie eingesetzt. Umstritten bleibt das Timing, nämlich ob die Therapie bereits auf der Notfallstation oder erst im Katheterlabor initiiert werden sollte.

### „Trippeltherapie“

Problematisch wird eine kombinierte Thrombozytenhemmung bei Patienten, die eine strenge Indikation für eine orale Antikoagulation haben (Patienten mit mechanischen Herzklappen, Ventrikeltrombus, venöse Thromboembolien, oder Vorhofflimmern mit hohem CHADS2-Score). Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit einer dualen Thrombozytenhemmung (sog. „Trippeltherapie“) ist mit hohen Raten an schwerwiegenden Blutungskomplikationen assoziiert (ca. 2% nach 30 Tagen, 12% nach 1 Jahr) und somit nach Möglichkeit zu vermeiden (13). Eine Trippeltherapie kommt deshalb nur bei einem ACS, das mit Stentimplantation behandelt wurde, in Frage. Falls möglich, sollte in dieser Situation ein unbeschichteter Stent verwendet werden, damit die duale Thrombozytenhemmung nach vier Wochen durch Aspirin allein ersetzt werden kann. Für die Fälle, in denen erst nach Implantation eines beschichteten Stents die Antikoagulation indiziert werden muss, kann in aller Regel die duale Thrombozytenhemmung nach sechs Monaten sistiert werden. Die Kombination von Marcoumar mit Aspirin / Prasugrel sollte vermieden werden.

### PD Dr. med. David J. Kurz

Stadtspital Triemli, Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich  
david.kurz@triemli.stzh.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die Therapieziele einer Thrombozytenhemmung sind im ACS grundlegend anders als in der stabilen KHK.
- ◆ Eine duale Thrombozytenhemmung mit Aspirin und einem ADP-Rezeptor-Blocker ist der Standard für Patienten mit einem ACS. Sie ist bereits in der Notfallstation zu beginnen und während zwölf Monaten fortzusetzen, unabhängig von der gewählten Behandlungsstrategie (invasiv oder nicht-invasiv).
- ◆ Der therapeutische Gewinn einer aggressiven Thrombozytenhemmung – allenfalls auch mit Glykoprotein IIb/IIIa Hemmern – steigt mit zunehmendem Risiko für atherothrombotische Komplikationen.
- ◆ Die neuen ADP-Rezeptor-Blocker Prasugrel und Ticagrelor gewähren eine schnellere und stärkere Thrombozytenhemmung als Clopidogrel mit weniger interindividueller Heterogenität. Prasugrel ist in Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese kontraindiziert.
- ◆ In der Behandlung von ACS-Patienten konnte mit Ticagrelor – verglichen mit Clopidogrel – nicht nur eine signifikante Senkung von ischämischen Ereignissen, sondern auch der Gesamtmortalität erzielt werden.
- ◆ Die Kombination von Aspirin / Clopidogrel mit einer oralen Antikoagulation („Trippeltherapie“) ist aufgrund der hohen Rate an Blutungskomplikationen – falls nicht ganz vermeidbar – zeitlich möglichst zu beschränken.

**Literatur**

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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.
4. 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;358:527-33.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:e148-304.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.
8. Simon T, Verstraeyen C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-75.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
11. Schomig A. Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009;361:1108-11.
12. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.
13. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*;121:2067-70.