

Comparaison des doses de clopidogrel et d'aspirine dans le syndrome coronarien aigu, étude CURRENT-OASIS 7

Julie Méthot, Isabelle Taillon

Titre de l'article : Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-421. Les auteurs rapportent les résultats du sous-groupe de patients ayant subi une intervention coronarienne percutanée dans une publication parallèle².

Auteurs : Les investigateurs du groupe CURRENT-OASIS 7, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et coll.

Commanditaires : L'étude a été financée par Sanofi-Aventis et Bristol Myers Squibb. Les déclarations de conflits d'intérêt des auteurs sont disponibles sur le site du *New England Journal of Medicine*.

Cadre de l'étude : Depuis plus d'une quinzaine d'années, l'administration concomitante de clopidogrel et d'aspirine fait partie de l'arsenal thérapeutique des patients présentant un syndrome coronarien (SCA). Au moment de la réalisation de l'étude CURRENT-OASIS 7, les doses recommandées d'aspirine pour soigner le syndrome coronarien aigu différaient entre l'Europe (< 100 mg/jour) et l'Amérique du Nord (162-325 mg/jour)^{4,5}. Aucune étude à grande échelle n'avait évalué de façon aléatoire une dose élevée d'aspirine (300-325 mg) par rapport à une dose plus faible (75 à 100 mg) pour des patients présentant un SCA. Toutefois, des études observationnelles émettaient l'idée qu'une dose plus élevée d'aspirine augmente les risques de saignements.

L'objectif de cette étude consistait à évaluer si l'administration d'une double dose (600 mg puis 150 mg/jour pendant six jours puis 75 mg par jour) de clopidogrel avait un effet supérieur, c.-à-d. permettait de diminuer les complications thrombotiques, notamment l'infarctus du myocarde et les thromboses de tuteurs, à l'administration d'une dose standard de clopidogrel (300 mg puis 75 mg par jour) pour des patients présentant un SCA et orientés vers une intervention coronarienne percutanée (ICP). Déterminer si une dose élevée d'aspirine (300 à 325 mg par jour) était supérieure à une faible dose d'aspirine (75 à 100 mg par jour) figurait aussi parmi l'objectif de cette étude.

Protocole : L'étude s'est déroulée entre juin 2006 et juillet 2009. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, sur des groupes parallèles, qui rassemblaient des patients présentant un SCA à leur admission et

étaient candidats à une stratégie invasive précoce par une ICP dans les 72 heures.

Patients : Étaient inclus les patients âgés de 18 ans ou plus, qui présentaient un SCA (angine instable, infarctus du myocarde sans élévation du segment (sans IMEST)) ou un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IMEST). Ils devaient présenter des changements électriques compatibles avec de l'ischémie ou une élévation des biomarqueurs cardiaques. Une angioplastie devait être planifiée dans les 72 heures suivant la répartition aléatoire. Ont été exclus les patients présentant un risque élevé de saignements, avec des saignements actifs, ou allergiques au clopidogrel ou à l'aspirine. Un total de 25 086 patients ont été inclus.

Interventions : Cette étude comportait un double plan factoriel avec deux répartitions aléatoires. La première répartition, à l'aveugle, déterminait si les patients allaient recevoir une dose standard (300 mg puis de 75 mg une fois par jour) ou une double dose de clopidogrel (600 mg au jour 1 puis 150 mg par jour pendant 6 jours puis 75 mg par jour). Tous les patients recevaient au jour 1 une dose d'aspirine de 300 mg ou plus. La deuxième répartition aléatoire, ouverte, déterminait la dose d'aspirine à recevoir du jour 2 à 30; elle permettait aux patients de recevoir l'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour) ou à forte dose (de 300 mg à 325 mg par jour).

Points évalués : Le critère primaire concernait le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral (AVC), selon la première éventualité à survenir, et ce, pendant 30 jours. Les critères secondaires comportaient une combinaison entre la mortalité due à des causes cardiovasculaires, à l'infarctus du myocarde, à un AVC ou à une ischémie récurrente; les éléments individuels du critère primaire; et la mortalité toutes causes confondues. La thrombose de tuteurs était un élé-

Julie Méthot, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval

Isabelle Taillon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval

ment évalué dans l'analyse de sous-groupes des patients ayant subi une ICP.

Le critère principal de sécurité était un saignement majeur, défini en fonction d'un ensemble de critères préétablis spécifiques à l'essai. Les saignements ont également été évalués selon les critères TIMI (*Thrombosis in Myocardial Infarction*). Un comité central évaluait, à l'insu de l'assignation du traitement, les différents critères de l'étude.

Résultats : Sur un total de 25 286 patients inclus dans l'étude, 24 835 ont subi une angiographie coronarienne et 17 263 ont subi une ICP soit près de 70 %. Ce dernier groupe est celui faisant l'objet d'une publication parallèle dans *Lancet*². Dans CURRENT-OASIS, la population recrutée, âgée en moyenne de 61 ans, comportait majoritairement des hommes (72 %), des Caucasiens (63 %) et présentaient plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires (tabac actif (33 %), hypertension (60 %), dyslipidémies (41 %), diabète (23 %). L'intervalle séparant la répartition aléatoire de la coronarographie a été assez court (de 3 à 4 heures pour ceux souffrant d'angine instable ou sans IMEST et de 0,5 à 0,6 heure pour ceux avec un IMEST. Soixante-dix pour cent (70 %) des cas de SCA inclus dans l'étude présentaient de l'angine instable ou un événement sans-IMEST. Certains patients avaient déjà des antécédents cardiaques (infarctus du myocarde (18 %), ICP (15 %) ou pontage aortocoronarien (15 %).

Clopidogrel

Pour le critère primaire, soit le décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC sur une période de 30 jours, les deux régimes posologiques du clopidogrel sont comparables. Le critère primaire a été vérifié auprès de 4,2 % des patients ayant reçu une double dose de clopidogrel comparativement à 4,4 % des patients du groupe traité par la dose standard de clopidogrel ($p = 0,3$). Les résultats se rapportant aux groupes de clopidogrel sont décrits au tableau I^{1,2}. L'analyse des résultats des critères d'efficacité secondaires n'a démontré aucune différence significative entre les deux régimes posologiques de clopidogrel. Les saignements majeurs ($\uparrow 24$ %; 2,5 % vs 2 %, $p = 0,01$; NNH (*number needed to harm*) = 200) et mineurs ($\uparrow 18$ %; 5,1 % vs 4,3 %, $p = 0,01$; NNH = 125) étaient supérieurs pour le groupe clopidogrel à dose élevée.

Aspirine

Pour le critère primaire, soit le décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC sur une période de 30 jours, les deux régimes posologiques de l'aspirine sont comparables. Le critère primaire a été vérifié auprès de 4,2 % des patients recevant une dose élevée d'aspirine comparativement à 4,3 % des patients du groupe traité

par une faible dose d'aspirine ($p = 0,61$). Outre l'ischémie récurrente, aucun autre élément des critères d'efficacité secondaires n'était statistiquement significatif. L'ischémie récurrente était moins fréquente dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée (0,3 % vs 0,5 %, $p = 0,02$; NNT = 500). Pour ce qui est des critères de sécurité, on a observé, dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée, une augmentation de 13 % (5 % vs 4,4 %, $p = 0,04$; NNH = 167) des saignements mineurs. Toutefois, aucune différence de saignements majeurs n'a été notée entre les deux doses. Les résultats en relation avec les groupes recevant de l'aspirine sont décrits au tableau II^{1,2}.

Sous-groupe ayant eu une ICP

Dans une autre publication, les auteurs rapportent les résultats du sous-groupe de patients ayant eu une ICP². Dans ce sous-groupe de patients, 95 % ont reçu un tuteur, 58 % de type métallique et 42 % un tuteur médicamenteux². Une réduction des manifestations répondant au critère primaire (3,9 % vs 4,5 %; $p = 0,039$; NNT = 167), une diminution des thromboses définitives de tuteurs (confirmées par angiographie) (0,7 % vs 1,3 %; $p = 0,0001$; NNT = 167) et une diminution de la thrombose de tuteurs objectivées par angiographie ou non (1,6 % vs 2,3 %; $p < 0,001$; NNT = 143) ont été observées parmi les patients recevant la double dose de clopidogrel pendant une semaine^{6,2}. Lorsqu'on prend individuellement les éléments du critère d'évaluation primaire (décès cardiovasculaire, IM, AVC), seule la survenue d'IM ressort de manière statistiquement significative en faveur de la double dose de clopidogrel (2 % vs 2,6 %, $p = 0,018$, NNT = 167). Une augmentation des saignements majeurs selon les critères de l'étude (1,6 % vs 1,1 %, $p = 0,009$; NNH = 200) et mineurs (5,1 % vs 4,3 %, $p = 0,004$; NNH = 125) a aussi été observée avec la double dose de clopidogrel.

Quant à la comparaison des doses d'aspirine, dans la population ayant eu une angioplastie, l'ensemble des résultats est similaire à ceux de la cohorte complète. Aucune différence relative au critère primaire, aux critères secondaires ou aux saignements majeurs n'a été observée. Davantage de saignements mineurs ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée d'aspirine (5 % vs 4,3 %, $p = 0,019$; NNH = 303).

Interaction

Les auteurs notent une interaction imprévue lors de l'analyse de l'incidence d'événements évalués dans les quatre groupes. Parmi les patients ayant reçu la dose élevée d'aspirine et la double dose de clopidogrel, l'incidence des événements composant le critère primaire a été plus faible ($p = 0,04$) (voir tableau I) sans augmentation du risque de saignements majeurs.

Tableau I : Principaux résultats de l'étude CURRENT-OASIS en regard des doses de clopidogrel¹

| Variables | Clopidogrel double dose (N = 12 520) | Clopidogrel dose standard (N = 12 566) | HR (IC 95 %) NNT ou NNH (si applicable) | Valeur P |
|---|--------------------------------------|--|---|---------------------------|
| Critères d'efficacité | | | | |
| <i>Critère primaire</i> (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) | 4,2 % | 4,4 % | HR : 0,94 (0,83-1,06) | 0,3 |
| <i>Critères secondaires</i> | | | | |
| Décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocarde, AVC ou ischémie récurrente | 4,5 % | 4,8 % | HR : 0,93 (0,83-1,05) | 0,25 |
| Mortalité de cause cardiovasculaire | 2,1 % | 2,2 % | HR : 0,95 (0,81-1,13) | 0,57 |
| Infarctus du myocarde | 1,9 % | 2,2 % | HR : 0,86 (0,72-1,02) | 0,09 |
| Accidents vasculaires cérébraux | 0,5 % | 0,5 % | HR : 0,99 (0,70-1,40) | 0,95 |
| Ischémie récurrente | 0,4 % | 0,4 % | HR : 0,93 (0,64-1,36) | 0,72 |
| Mortalité toutes causes confondues | 2,3 % | 2,4 % | HR : 0,96 (0,82-1,13) | 0,61 |
| Critères de sécurité | | | | |
| Saignements majeurs selon les critères de l'étude | 2,5 % | 2,0 % | HR : 1,24 (1,05-1,46) NNH = 200 | 0,01 |
| Saignements majeurs selon les critères TIMI | 1,7 % | 1,3 % | HR : 1,26 (1,03-1,54) NNH = 250 | 0,03 |
| Transfusion ≥ 2 unités | 2,2 % | 1,7 % | HR : 1,28 (1,07-1,54) NNH = 200 | 0,01 |
| Saignements majeurs liés à un pontage | 1 % | 0,9 % | HR : 1,09 (0,84-1,40) | 0,53 |
| Saignements importants | 1,9 % | 1,6 % | HR : 1,22 (1,01-1,47) NNH = 333 | 0,04 |
| Saignements avec une diminution de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus | 1 % | 0,9 % | HR : 1,22 (0,95-1,58) | 0,13 |
| Saignements intracrâniens symptomatiques | 0,03 % | 0,05 % | HR : 0,67 (0,19-2,37) | 0,53 |
| Saignements fatals | 0,1 % | 0,1 % | HR : 1,07 (0,53-2,16) | 0,85 |
| Saignements mineurs | 5,1 % | 4,3 % | HR : 1,18 (1,05-1,33) NNH = 125 | 0,01 |
| Analyse de comparaison des doses, relative au critère primaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) | | | | |
| | Clopidogrel double dose (N = 12 520) | Clopidogrel dose standard (N = 12 566) | Valeur p | Valeur p de l'interaction |
| Aspirine dose élevée (n = 12 507) | 3,8 % | 4,6 % | 0,82 | 0,04 |
| Aspirine dose faible (n = 12 579) | 4,5 % | 4,2 % | 0,46 | |

AVC : accident vasculaire cérébral; HR: hazard ratio; IC95 %: intervalle de confiance à 95 %; NNH : number needed to harm; NNT : number needed to treat; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tableau II : Principaux résultats de l'étude CURRENT-OASIS en regard des doses d'aspirine¹

| Variables | Aspirine dose élevée (N = 12 507) | Aspirine faible dose (N = 12 579) | HR (IC 95 %) NNT ou NNH (si applicable) | Valeur P |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|----------|
| Critères d'efficacité | | | | |
| <i>Critère primaire</i> (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) | 4,2 % | 4,4 % | HR : 0,97 (0,86-1,09) | 0,61 |
| <i>Critères secondaires</i> | | | | |
| Décès de cause cardiovasculaire, infarctus myocarde, AVC ou ischémie récurrente | 4,5 % | 4,8 % | HR : 0,93 (0,83-1,04) | 0,21 |
| Mortalité de cause cardiovasculaire | 2,1 % | 2,3 % | HR : 0,90 (0,76-1,06) | 0,22 |
| Infarctus du myocarde | 2,0 % | 2,1 % | HR : 0,97 (0,82-1,16) | 0,76 |
| Accidents vasculaires cérébraux | 0,6 % | 0,5 % | HR : 1,19 (0,84-1,68) | 0,32 |
| Ischémie récurrente | 0,3 % | 0,5 % | HR : 0,63 (0,43-0,94) | 0,72 |
| NNT = 500 | 0,02 | 2,4 % | HR : 0,96 (0,82-1,13) | 0,61 |
| Mortalité toutes causes confondues | 2,2 % | 2,5 % | HR : 0,87 (0,74-1,03) | 0,10 |
| Critères de sécurité | | | | |
| Saignements majeurs selon les critères de l'étude | 2,3 % | 2,3 % | HR : 0,99 (0,84-1,17) | 0,90 |
| Saignements majeurs selon les critères TIMI | 1,6 % | 1,4 % | HR : 1,09 (0,89-1,34) | 0,39 |
| Transfusion ≥ 2 unités | 1,9 % | 1,9 % | HR : 1,01 (0,84-1,21) | 0,93 |
| Saignements majeurs liés à un pontage | 0,9 % | 1 % | HR : 0,88 (0,68-1,14) | 0,34 |
| Saignements importants | 1,7 % | 1,7 % | HR : 1,01 (0,84-1,22) | 0,93 |
| Saignements avec une diminution de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus | 0,9 % | 1 % | HR : 0,95 (0,73-1,22) | 0,67 |
| Saignements intracrâniens symptomatiques | 0,05 % | 0,03 % | HR : 1,51 (0,42-5,33) | 0,53 |
| Saignements fatals | 0,1 % | 0,1 % | HR : 1,07 (0,53-2,17) | 0,85 |
| Saignements mineurs | 5,0 % | 4,4 % | HR : 1,13 (1,00-1,27) NNH = 167 | 0,04 |

AVC : accident vasculaire cérébral; HR : hazard ratio; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; NNH : number needed to harm; NNT : number needed to treat; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction

Discussion

Aspirine

Cette étude était pertinente afin d'établir l'intérêt clinique d'utiliser des doses élevées de clopidogrel et d'as-

pirine dans les 30 premiers jours suivant un SCA. Les résultats portant sur l'aspirine parlent d'une efficacité clinique comparable pour les deux doses évaluées. La dose élevée n'a pas été associée à un gain clinique quant à l'objectif primaire mais était associée à une augmentation

des saignements mineurs à la limite de la signification statistique sans augmentation des saignements majeurs. On se serait attendu à ce que le groupe ayant reçu une dose élevée d'aspirine présente davantage de saignements. La dose utilisée de 300 à 325 mg par jour n'est quand même pas si élevée que cela comparativement à la dose quotidienne maximale rapportée dans la monographie⁷. Par ailleurs, la dose élevée d'aspirine était utilisée

pendant un mois seulement. Ces deux facteurs ont possiblement contribué à limiter les saignements. Le seul critère clinique qui s'est révélé statistiquement significatif en faveur de la dose élevée d'aspirine était la diminution de l'ischémie récurrente. Dans l'étude CURRENT-OASIS, la survenue d'ischémie récurrente faible (0,3 à 0,5 %) et le NNT (*number needed to treat*) qui s'élève à 500 limitent son application en clinique. Bref, la faible dose

Grille d'évaluation critique

| Les résultats sont-ils valables? | |
|--|---|
| Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement? | OUI. La répartition était faite de façon aléatoire selon un design factoriel 2 x 2 par centre. Les deux répartitions aléatoires successives concernaient respectivement la dose de clopidogrel puis celle d'aspirine. Chaque répartition aléatoire successive était réalisée dans un ratio de 1 : 1. |
| Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? | OUI. Les résultats ont été calculés de manière à inclure les 25 086 patients recrutés. La taille d'échantillon prévue au départ était de 14 000 patients pour atteindre une puissance de 90 % et détecter une réduction des événements de 16,1 %. Toutefois, comme le nombre d'événements observés fut inférieur à ce qui était prévu, la taille de l'échantillon a été revue (25 000 patients avec un taux d'événements de 4,5 % pour le groupe à dose standard). Même avec ce nombre important de patients, la puissance statistique n'était que de 80 %, donc inférieure à ce qui était prévu au départ. |
| Le suivi des patients a-t-il été assuré jusqu'à la fin? | OUI. Les patients ont été suivis jusqu'au moment de l'évaluation des résultats, soit sur une durée de 30 jours. Le suivi a été complet pour 99,9 % des patients. Toutefois, certaines variables sont manquantes pour une partie des sujets (exemple : l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons). |
| Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? | OUI. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter pour l'étude principale. Bien que la sous-étude portant sur le groupe de patients ayant eu une angioplastie était prévue au départ, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée spécifiquement pour ce sous-groupe. |
| Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés? | OUI pour les différentes posologies de clopidogrel, puisque la répartition aléatoire des doses a été réalisée en double aveugle. NON pour la dose d'aspirine, puisque ce traitement était ouvert, donc connu de tous. Un comité central à l'insu de l'assignation des traitements évaluait les différents résultats cliniques. |
| Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? | OUI. Les caractéristiques de base des sujets étaient similaires entre les différents groupes (clopidogrel haute dose <i>vs</i> dose standard ; haute dose d'aspirine <i>vs</i> faible dose d'aspirine) ; aucune différence statistiquement significative n'a été observée. |
| Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche? | OUI/NON. L'ensemble de la médication reçue et les procédures invasives après la répartition aléatoire étaient similaires entre les groupes à l'exception de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Un nombre inférieur de sujets ont utilisé un inhibiteur de la pompe à protons dans le groupe recevant une faible dose d'aspirine (41,4 % <i>vs</i> 38,7 %, $p < 0,001$). Toutefois, l'utilisation de ces agents n'a conféré aucune différence significative aux résultats primaires, selon l'analyse des sous-groupes (figure 3 de l'étude CURRENT-OASIS) ¹ . |

Grille d'évaluation critique (suite)

| Quels sont les résultats? | |
|---|---|
| Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? | <p>Aucun avantage clinique portant sur le résultat primaire dans le groupe qui bénéficiait du régime à dose élevée de clopidogrel ou d'aspirine. Les saignements majeurs (↑ 24 %; 2,5 % vs 2 %, p = 0,01) et mineurs (↑ 18 %; 5,1 % vs 4,3 %, p = 0,01) étaient supérieurs dans le groupe clopidogrel à dose élevée. Dans le groupe recevant de l'aspirine à dose élevée, une augmentation, soit 13 % (5 % vs 4,4 %, p = 0,04), des saignements mineurs a été observée.</p> <p>Une diminution statistiquement significative de la récurrence d'ischémie a été observée en présence de la dose élevée d'aspirine (0,63, 0,43 – 0,94, p = 0,02). Toutefois, la diminution du risque en valeur absolue est faible (0,5 % à 0,3 %).</p> <p>Parmi les patients ayant subi une angioplastie (n = 17 264), une réduction de 31 % des thromboses de tuteur a été observée dans le groupe double dose de clopidogrel vs dose standard (HR : 0,69 (IC95 % 0,56-0,87), p = 0,001) ainsi qu'une diminution de 14 % d'événements inclus dans le critère primaire (HR : 0,86 (IC95 % 0,74-0,99), p = 0,039). Ces avantages n'ont été observés que dans l'analyse de sous-groupe avec angioplastie et non dans la cohorte totale. Tout comme dans la cohorte totale, la survenue de saignements majeurs selon les critères de l'étude a été plus importante dans le groupe à dose élevée de clopidogrel ayant subi une angioplastie (HR : 1,41 (IC95 % 1,09-1,83), p = 0,009).</p> |
| Quelle est la précision de l'effet évalué? | Les intervalles de confiance à 95 % sont rapportés et sont assez précis. |
| Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre des mes soins pharmaceutiques? | |
| Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? | <p>Oui, ces résultats peuvent être appliqués aux patients présentant un SCA et dirigés vers une angioplastie précoce. L'absence d'avantages de la dose élevée d'aspirine et l'augmentation des saignements mineurs dans l'étude laissent entendre qu'en clinique, une dose faible possède le meilleur ratio risques-avantages. Pour la double dose de clopidogrel, les résultats similaires concernant le critère primaire et l'augmentation des saignements majeurs limitent son application en clinique. L'intervalle de temps pour effectuer la coronarographie a été assez court et correspond bien à une approche invasive de traitement.</p> <p>Dans l'étude, une dose de charge de clopidogrel de 300 mg a été utilisée pour les patients répartis aléatoirement et recevant la dose faible; en pratique lorsqu'une angioplastie est réalisée plus rapidement que le délai prévu pour atteindre la diminution maximale des plaquettes, cette dose est majorée à 600 mg. Ceci n'a pas été fait dans l'étude.</p> <p>Les résultats bénéfiques de la double dose de clopidogrel quant au résultat primaire et à la thrombose de tuteurs ne s'appliquent qu'au sous-groupe de patients ayant eu une ICP.</p> <p>Trente pour cent (30 %) des patients ayant subi une coronarographie n'ont pas eu d'angioplastie, parce qu'ils ne présentaient aucune maladie significative ou qu'ils ont été dirigés vers une chirurgie de pontages. Dans l'étude, la double dose de clopidogrel a été maintenue pour ces patients pendant la période prévue de six jours après la dose de charge. Cette façon de faire ne reflète pas la réalité clinique, le clopidogrel étant habituellement retiré, surtout avant une chirurgie par pontage. L'arrivée en clinique du prasugrel et du tricagrelor, des antiplaquetaires plus puissants pour diminuer l'agrégation plaquettaire, après la parution de l'étude CURRENT-OASIS, confère une autre option pharmacologique à considérer.</p> |

Grille d'évaluation critique (suite)

| | |
|--|---|
| Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés? | Oui. L'utilisation d'autres thérapies (antithrombine, inhibiteur des GPIIb/IIIa) était laissée à la discrétion du médecin traitant. L'utilisation des médicaments cardiovasculaires et les procédures invasives sont rapportées. |
| Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs? | Le résultat primaire n'a révélé aucune différence entre les groupes ni pour le clopidogrel à dose élevée ni pour l'aspirine à dose élevée. Les augmentations de saignements rapportées, particulièrement avec la dose élevée de clopidogrel, sont cliniquement significatives. Les résultats de l'étude principale positionnent l'utilisation de la dose faible d'aspirine. L'association d'une dose élevée d'aspirine et d'une dose élevée de clopidogrel peut être intéressante pour diminuer la survenue d'événements inclus dans le critère primaire. Toutefois, l'avantage en valeur absolue n'est que de 0,8 %. Dans l'analyse des patients ayant subi une angioplastie, la diminution de 31 % des thromboses de tuteurs sous l'influence de la dose élevée de clopidogrel est intéressante cliniquement. Une thrombose de tuteur constitue un événement catastrophique pour un patient. |

d'aspirine semble présenter le meilleur ratio risques-avantages pour les patients présentant un SCA, quand ils sont dirigés rapidement vers une coronarographie. C'est d'ailleurs cette dose que l'on retrouve dans les nouvelles lignes directrices^{8,9}.

Clopidogrel

Qu'en est-il des données sur le clopidogrel? Globalement, le résultat primaire ne révèle aucune différence entre les deux doses de clopidogrel testées. À la lumière de cette étude, les patients qui ne sont pas orientés vers une approche invasive et qui n'ont pas d'angioplastie devraient continuer à recevoir le régime standard de clopidogrel.

Pour les patients ayant subi une angioplastie, la réduction des événements ischémiques et de la thrombose de tuteurs s'est faite au prix d'une augmentation des saignements majeurs². Ainsi, en clinique, il serait logique de prendre en considération l'utilisation de la double dose de clopidogrel pour les patients exposés à un risque plus élevé de thromboses de tuteurs, mais à un risque moindre de saignements.

Le clopidogrel est un promédicament dont le début d'action se situe entre 2 et 4 heures⁷. Quatre à huit heures sont nécessaires pour atteindre une inhibition plaquettaire maximale^{7,10}. Dans l'étude CURRENT-OASIS, une dose de charge de clopidogrel de 300 mg a été utilisée pour les patients répartis aléatoirement et recevant la dose standard comparativement à une dose de 600 mg, qui a été utilisée pour ceux assignés à la double dose pendant six jours. Il est connu qu'une dose de 600 mg de clopidogrel possède un début d'action plus rapide et confère une inhibition plaquettaire plus importante que celle de 300 mg^{11,12}. Dans CURRENT-OASIS, les patients

avec un IMEST ont subi leur angioplastie 30 minutes après la répartition aléatoire, ce délai était donc insuffisant pour que le clopidogrel ait atteint son efficacité maximale d'inhibition plaquettaire. En pratique, il est recommandé que les patients qui subissent une angioplastie avec approche invasive lors d'un SCA reçoivent une dose de charge de 300 mg à 600 mg de clopidogrel^{9,13}. La dose de 600 mg doit être privilégiée lorsque le délai est court. Parmi les patients présentant un SCA (sans IMEST ou angine instable), certains ont eu aussi leur angioplastie dans les quatre heures après la répartition aléatoire. Ce délai est insuffisant pour que l'inhibition plaquettaire à l'aide d'une dose de 300 mg ait atteint son maximum. La dose de charge de clopidogrel utilisée dans l'étude pour le groupe avec clopidogrel à dose standard n'était pas flexible et ne reflétait pas notre pratique actuelle.

Les résultats bénéfiques de la double dose de clopidogrel portant sur le critère primaire et la thrombose de tuteurs ne s'appliquent qu'au sous-groupe de patients ayant subi une ICP. On peut se questionner à savoir quels auraient été les résultats cliniques si la double dose de clopidogrel avait été maintenue au-delà d'une semaine. La durée d'une semaine constitue-t-elle une limite? En matière de traitement antiplaquettaire, le défi consiste à utiliser la dose minimale efficace d'un point de vue clinique sans augmenter le risque de saignement, ou tout au moins en le limitant. C'est ce qui a probablement justifié le choix de limiter la durée de l'administration de la double dose de clopidogrel.

Quel est l'impact clinique de l'interaction significative rapportée entre les deux antiplaquettes? Les auteurs ne donnent pas d'explication biologique à cela. Ce résultat est-il le fruit du hasard ou est-ce que la combinaison

d'une dose élevée d'aspirine avec la double dose de clopidogrel pourrait être prise en considération pour les patients exposés à un risque de thrombose plus élevé? Toutefois, le gain en valeur absolue demeure modeste.

Faiblesses de l'étude

Les principales faiblesses de l'étude consistent en une puissance réduite, compte tenu du plus faible taux d'événements par rapport à ce qui avait été anticipé au départ. L'absence de gain significatif, outre le NNT de 500 pour la récurrence d'ischémie en présence de la dose élevée d'aspirine, limite l'intérêt d'utiliser une dose élevée d'aspirine en clinique. La dose de charge non flexible pour le groupe ayant reçu 300 mg de clopidogrel au départ ne reflète pas l'approche prônée en clinique. L'interaction observée entre les différents groupes était inattendue, et aucune explication biologique n'est proposée par les auteurs. Bien que la sous-étude portant sur le groupe de patients ayant eu une angioplastie était prévue au départ, aucune répartition aléatoire n'a été effectuée pour ce groupe précis. La poursuite du régime double dose pour les patients sans maladie significative à la coronarographie ou dirigés en chirurgie de pontage ne reflète pas la pratique clinique.

Nouveaux antiplaquettaires

Les résultats de cette étude arrivent-il trop tard, puisque de nouveaux antiplaquettaires sont maintenant disponibles à titre de solution de remplacement du clopidogrel? Le tableau III résume les principales propriétés de ces nouveaux agents^{7,9,10}

C'est l'étude TRITON-TIMI-38 (*Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In*

Myocardial Infarction) (2007) qui a comparé le prasugrel (60 mg en dose de charge, suivis de 10 mg die) au clopidogrel (300 mg en dose de charge, suivis de 75 mg die) auprès de 13 608 patients présentant un SCA durant 6 à 15 mois (moyenne : 14,5 mois)¹⁴. Tous les patients devaient être dirigés vers un traitement invasif (ICP) pour être inclus dans l'étude. La majorité (n = 10 074) présentait un SCA de risque modéré à élevé. Le quart des patients (n = 3 534) présentait un IM avec élévation du segment ST. La médication à l'étude a été administrée à la grande majorité des patients inclus dans l'étude TRITON-TIMI-38 au moment de l'ICP. En fait, la médication pouvait être administrée n'importe quand entre le moment de la répartition aléatoire jusqu'à une heure après l'ICP.

Quant à l'étude PLATO (*PLATElet inhibition and Patients Outcomes*) (2009), elle a évalué l'efficacité du ticagrelor (180 mg en dose de charge, suivis de 90 mg BID) à celle du clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, suivie de 75 mg DIE) auprès de 18 624 patients avec un SCA¹⁵. De ce nombre, 13 408 patients ont été traités par ICP. Le temps médian pour la prise de la médication à l'étude avant l'ICP a été d'environ quatre heures. Le tableau IV résume les principaux résultats de ces études.

Bien que les populations de ces deux études diffèrent et que toute comparaison soit imparfaite, il est intéressant de discuter les résultats des études menant à l'utilisation en clinique des nouveaux antiplaquettaires^{14,15}. De façon générale, le prasugrel et le ticagrelor se sont montrés supérieurs au clopidogrel pour réduire les événements ischémiques. Aucun avantage portant sur la mortalité n'a été observé dans TRITON (prasugrel vs clopidogrel). Le fait que la dose de charge de clopidogrel était de 300 mg et était administrée immédiatement avant

Tableau III : Résumé des propriétés des nouveaux antiplaquettaires (adapté des références 7, 9, 10)

| | Clopidogrel | Prasugrel | Ticagrelor |
|---|--|---|--|
| Cible | P2Y ₁₂ | P2Y ₁₂ | P2Y ₁₂ |
| Administration | Par la bouche | Par la bouche | Par la bouche |
| Posologie | Une fois/jour | Une fois/jour | Deux fois/jour |
| Promédicament | Oui | Oui | Non |
| Début d'action (atteinte de 50 % de l'inhibition plaquettaire) | 2 à 4 heures | 15 à 30 minutes | 30 minutes |
| Réversibilité de la liaison | Irréversible | Irréversible | Réversible |
| Temps pour atteindre l'inhibition plaquettaire maximale | 4 à 8 heures | 2 à 4 heures | 2 à 4 heures |
| Inhibition plaquettaire maximale | 30 à 50 % | 75 à 80 % | 80 à 90 % |
| Arrêt avant une chirurgie majeure | 5 à 7 jours | 5 à 7 jours | 3 à 5 jours |
| Statut | Disponible Canada (Plavix ^{md})/États-Unis | Disponible Canada (Effient ^{md})/États-Unis | Disponible Canada (Brilinta ^{md})/États-Unis |

Tableau IV : Comparaison sommaire des résultats des études TRITON et PLATO^{14,15}

| | TRITON | PLATO |
|--|---|---|
| Dose de charge étudiée | Prasugrel 60 mg LORS de la procédure vs clopidogrel 300 mg | Ticagrelor 180 mg AVANT la procédure vs clopidogrel 300-600 mg |
| ↓ événements (décès CV/IM/AVC) | ↓ 19 % (9,9 % vs 12,1 %) | ↓ 16 % (9,8 % vs 11,7 %) |
| ↓ mortalité toutes causes confondues | Non significatif (3,3 % vs 3,2 %) | ↓ 22 % (4,5 % vs 5,9 %) |
| ↓ IM non fatal | ↓ 24 % (7,3 % vs 9,5 %) | ↓ 16 % (5,8 % vs 6,9 %) |
| Saignements majeurs ou mineurs (classification TIMI) | ↑ 31 % (5,0 % VS 3,8 %) | ← → (11,4 % VS 10,9 %) |
| ↓ thrombose de tuteurs | ↓ 52 % (1,1 % vs 2,4 %) | ↓ 23 % (2,9 % vs 3,8 %) |

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IM : infarctus du myocarde; PLATO : PLATelet inhibition and Patients Outcomes; TIMI : Thrombolysis in Myocardial Infarction; TRITON-TIMI-38 : Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction

l'ICP peut avoir contribué à ces résultats. Il est connu que le délai d'action d'une telle dose de charge est d'environ quatre heures, ce qui a été respecté dans l'étude PLATO (ticagrelor vs clopidogrel) où un gain sur la mortalité a été observé avec le ticagrelor¹⁵. Par ailleurs, comparativement au clopidogrel, l'augmentation des saignements majeurs observés avec le prasugrel¹⁴ n'a pas été observée avec le ticagrelor¹⁵. Toutefois, aucune étude n'a comparé directement les deux nouveaux antiplaquetaires. Enfin, les résultats significatifs du prasugrel pour réduire les thromboses de tuteurs suscitent de l'intérêt en clinique¹⁴.

On peut se questionner à savoir quels auraient été les résultats des études PLATO et TRITON-TIMI-38 si la double dose de clopidogrel prescrite dans CURRENT-OASIS avait été utilisée sur le long terme à titre de comparateur. Wiviott et coll. rapportent que l'inhibition plaquettaire est plus rapide et que le niveau d'inhibition atteint est supérieur en présence du prasugrel plutôt que de la double dose de clopidogrel¹⁶. Une dose de charge de 60 mg de prasugrel confère une inhibition plaquettaire plus rapide et plus profonde qu'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ($p < 0,0001$). Par ailleurs, une dose quotidienne de 10 mg de prasugrel confère aussi une inhibition plaquettaire plus rapide et plus profonde qu'une double dose de clopidogrel à 150 mg ($p \leq 0,002$)¹⁶. Toutefois, nous n'avons pas de données sur la manière dont ce gain d'inhibition plaquettaire influence les résultats cliniques.

On peut se questionner à savoir si ces nouvelles molécules viendront remplacer le clopidogrel. Les seules études de phase III publiées sur le prasugrel et le ticagrelor ont été effectuées auprès de patients souffrant de SCA^{14,15}. Le clopidogrel possède de nombreuses autres indications (post-PCI, post-IM, post-AVC, post-PAC et patients avec maladies vasculaires périphériques). Le

clopidogrel et le ticagrelor sont les seuls antiagrégants plaquettaires indiqués dans le traitement médical du SCA, le prasugrel ne possède pas encore cette indication.

Comment les nouvelles lignes directrices ont positionné les résultats de CURRENT OASIS et les nouveaux antiplaquetaires?

Les dernières lignes directrices européennes émettent une recommandation IIa (doit être considéré) avec suffisamment de données probantes B pour que le clopidogrel puisse être utilisé à double dose pendant les sept premiers jours après une ICP en l'absence d'un risque de saignement⁹. Ce régime constitue donc une solution de remplacement aux ticagrelor, prasugrel et clopidogrel qui eux bénéficient d'une recommandation de niveau I. Ces lignes directrices privilégient l'utilisation du prasugrel et du ticagrelor en première intention de traitement. Le ticagrelor est recommandé pour tous les patients souffrant d'un SCA (risque modéré à haut risque) sans regard au traitement initial (même si le traitement au clopidogrel a déjà débuté). Le prasugrel est recommandé pour les patients vierges de tout traitement, chez qui l'anatomie coronarienne est connue et qui subiront une ICP à moins d'un risque élevé de saignement. Le clopidogrel est recommandé pour les patients qui ne peuvent recevoir le prasugrel ou le ticagrelor.

Les lignes directrices américaines, publiées en 2011 disent qu'il est raisonnable d'administrer le clopidogrel à raison de 600 mg (dose de charge), puis de 150 mg/jour X 6 jours, puis de 75 mg par jour à des patients aux prises avec une angine instable ou un infarctus sans élévation du segment ST, pour qui une stratégie invasive est choisie et qui présentent un risque de saignement faible (*Classe IIB, niveau B*)¹³. Ces lignes directrices mentionnent aussi que le clopidogrel, à raison de 150 mg/jour, peut être administré à des patients qui ont subi une

ICP et pour qui une thrombose aiguë constituerait une menace catastrophique ou mortelle : tronc commun, bifurcation du tronc commun, vaisseau dilaté = seul vaisseau « dilatable », interaction médicamenteuse CYP3A4, antécédents de thrombose aiguë chez un patient traité avec du clopidogrel dosé à 75 mg par jour (*Classe IIB, niveau B*). Ces lignes directrices n'ont pas positionné le ticagrelor. Les recommandations qui suivent sont de niveau I¹³ :

- Un patient présentant un IMEST devrait recevoir une dose de charge de 300 à 600 mg de clopidogrel le plus rapidement possible avant une ICP lorsqu'elle est planifiée;
- Un patient présentant IMEST devrait recevoir un bolus de prasugrel de 60 mg rapidement (pas plus d'une heure) après que l'anatomie coronarienne soit connue.

Le dernier consensus canadien, quant à lui, privilégie l'utilisation du ticagrelor et du clopidogrel⁸. Il recommande d'utiliser le prasugrel pour les patients très vulnérables aux thromboses, qui ne présentent pas un risque accru de saignements. La double dose de clopidogrel ne figure pas dans ce consensus.

Les nouveaux agents étant plus chers, certains cliniciens considèrent le prasugrel et le ticagrelor comme des solutions de remplacement du clopidogrel lors de thromboses de tuteur ou lorsqu'on considère qu'il y a un risque accru de thrombose de tuteurs (certains auteurs conseillent de se baser sur le polymorphisme CYP2C19 ou CYP2C9). Les données de la littérature médicale mentionnent aussi un intérêt plus marqué pour le prasugrel et le ticagrelor à l'intention des patients présentant un STEMI (IMEST), ainsi que des les patients diabétiques. Actuellement, le prasugrel est remboursé par la RAMQ pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'aspirine, pour les personnes qui ont subi une angioplastie coronarienne percutanée lors d'un SCA. Le ticagrelor est remboursé par la RAMQ lors d'un SCA, pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, en association avec l'aspirine. L'arrivée de génériques du clopidogrel entraîne un net avantage financier comparativement aux nouvelles molécules. Les avantages observés dans l'étude CURRENT-OASIS-7 portant sur la diminution des risques de thrombose de tuteurs deviendront alors peut-être davantage intéressants dans ce contexte pour les patients prédisposés à un risque élevé de thrombose, ayant subi une dilatation à un coût moindre que les nouveaux antiplaquetaires. Des études pharmacoéconomiques portant sur ce point seraient souhaitables.

Conclusion

En conclusion, dans l'étude CURRENT-AOSIS, il n'existe aucune différence significative dans les résultats

primaires (mortalité CV, IM ou AVC) entre les différents régimes posologiques (clopidogrel ou ASA) parmi les patients souffrant d'un SCA, qui sont orientés vers une stratégie invasive. Comme la dose élevée d'aspirine était associée à un risque plus élevé de saignements mineurs, la faible dose est à privilégier en clinique compte tenu que la dose élevée ne confère pas d'avantages cliniques. La double dose de clopidogrel, en plus de ne pas démontrer d'avantages quant aux critères d'efficacité secondaires, était associée à un risque accru de saignements majeurs et mineurs. Ces résultats confirment la place de la dose standard de clopidogrel pour cette population. L'analyse de sous-groupe réalisée auprès de patients ayant subi une ICP a démontré un avantage dans le groupe recevant une double dose de clopidogrel quant au critère primaire et à la survenue des thromboses. Toutefois, ces avantages s'accompagnent d'un risque accru de saignements majeurs. Ce régime à double dose de clopidogrel peut être envisagé en clinique particulièrement pour les patients exposés à un risque de thromboses élevé. Aucune étude n'a évalué les résultats cliniques en comparant l'efficacité du régime à double dose de clopidogrel aux nouveaux antiplaquetaires (prasugrel et ticagrelor).

Déclaration des auteurs

La rédaction de cet article est une initiative personnelle des auteurs. Julie Méthot ne déclare aucun conflit d'intérêts en relation avec la rédaction de cet article. Isabelle Taillon a déjà donné des conférences ou été consultante pour Boehringer Ingelheim (dabigatran), Astra Zéneca (ticagrelor), BMS (clopidogrel, apixaban), Eli-Lilly (prasugrel).

Pour toute correspondance :

Julie Méthot

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie

et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-4590

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : julie.methot@pha.ulaval.ca

Références

1. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et coll. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
2. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et coll. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
3. NEJM. Disclosures forms. [en ligne] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909475/suppl_file/nejm0909475_disclosures.pdf (site visité le 14 novembre 2011) 2011.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et coll. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.

5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et coll. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
6. NEJM. Supplementary Appendix. Supplement to: The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42. [en ligne] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0909475/suppl_file/nejm0909475_appendix.pdf (site visité le 14 novembre 2011).
7. e-CPS. Monographie du clopidogrel (Plavix). 2012 (site visité le 2 février 2012).
8. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et coll. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Executive Summary. *Can J Cardiol* 2011;27:208-21.
9. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et coll. 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.
10. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: current evidence and new directions. *Am Heart J* 2011;161:450-61.
11. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et coll. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
12. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221-31.
13. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, et coll. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et coll. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et coll. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
16. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et coll. 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;116:2923-32.