

Klopidogrelden prasugrele geçiş: Etkinlik ve güvenlik verileri

Switching from clopidogrel to prasugrel: Efficacy and safety data

Dr. Aylin Hatice Yamaç, Dr. Ömer Göktekin

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Aspirin ve bir P2Y12 reseptör antagonistinden oluşan ikili antiplatelet tedavi perkütan koroner girişim ve akut koroner sendrom sonrası standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Klopidogrelden prasugrele geçiş bazı hastalarda daha fazla etkinlik ve güvenilirlik için gerekli olabilir. Ancak iki ajanın birlikte verilmesinin kanama riskini artıracığına dair kaygı duyulabilir. Bu derleme, farmakodinamik ve klinik veriler eşliğinde hekimlere klopidogrelden prasugrele hangi durumlarda ve nasıl geçilebileceği ile ilgili yol göstermektedir. Bu iki ajanın birlikte kullanımı kanama olasılığını artırmadığı için, geçiş yapılırken tedavide olası bir boşluk yaratmamak adına, prasugrel yükleme dozu neredeyse tüm endikasyonlarda tercih edilmelidir.

Summary– Dual antiplatelet therapy with aspirin and a P2Y12 receptor antagonist is standard therapy after percutaneous coronary intervention and in patients with acute coronary syndromes. Switching from clopidogrel to prasugrel may be required in some patients for efficacy and safety. However, there are potential concerns that overlap of these two agents might increase the risk of bleeding. This review summarizes pharmacodynamic and clinical data to guide clinicians on how and when switching from clopidogrel to prasugrel should be conducted. Loading dose prasugrel should be considered in nearly all indications to avoid any possible gap in adequate platelet inhibition during switching, as overlap of these two agents is unlikely to result in bleeding.

Prasugrel, klopidogrel gibi tiyenopridin grubundan, P2Y12 reseptörüne geri dönüşümsüz bağlanan bir ön ilaçtır ve karaciğerde tek basamaklı enzimatik yolla aktif metabolitine dönüşür. Ayrıca “Sitokrom P450” polimorfizminden etkilenmez, etki başlama süresi ½ saat kadar kısadır ve daha uzun süre etkilidir.^[1]

Prasugrel EMA (Avrupa) ve FDA’dan (Amerika) kısa sürede onay almış ve hızlı bir şekilde ESC ve AHA kılavuzlarına akut koroner sendrom (AKS) tedavisinde sınıf I endikasyonla girmiştir.^[2-4]

TIRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışması prasugrel’in AKS tedavisindeki endikasyonunu ve kullanım özelliklerini belirleyen temel çalışmadır.^[5]

Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan AKS hastalarında 300 mg yükleme, 75 mg/gün idame dozu kullanılan klopidogrele kıyasla 60 mg yükleme, 10 mg/gün idame dozda prasugrel’in kardiyovasküler

ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (ME) ve ölümcül olmayan inme gibi iskemik olayları azalttığı (mutlak riskte %2.2 ve rölatif riskte %19 azalma) gösterilmiştir.^[5]

Kısaltmalar:

AKS	Akut koroner sendrom
KAH	Koroner arter hastalığı
ME	Miyokart enfarktüsü
MPA	Maximum platelet aggregation
PKG	Perkütan koroner girişim
PRU	P2Y12 reaction units
STYME	ST yükselmeli ME
STYzME	ST yükselmez ME

Prasugrel geçici iskemik atak ve inme öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Yetmiş beş yaş üstü ve 60 kg altında olan hastalarda ise prasugrel, artan kanama riski sebebiyle, 5 mg idame dozda verilebilir. PKG uygulanmayan AKS hastalarında ve AKS dışı elektif PKG’de çalışması olmadığından prasugrel kullanımı önerilmemektedir.^[5]

Yurtdışında AKS tedavisinde yaygın olarak kullanılan prasugrel, ülkemizde henüz kısa süredir ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır; AKS hastalarına halen ağırlıklı olarak klopidogrel verilmektedir. Bu sebeple, rutin klinik döngümüzde, klopidogrelden

prasugrele geçiş yapmamızı gerektiren olgular sık ortaya çıkmaktadır.

Klopidogrelden prasugrele geçişin ne sıklıkla ve hangi şartlarda yapıldığı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda kayıt çalışması mevcuttur. Bunlardan iki tanesi ME datalarını kapsayan Amerikan kayıt verilerinden olmaktadır.

2009 ve 2011 seneleri arasında toplanan National Cardiovascular Data Registry verilerine göre (47.040 hasta), klopidogrelden prasugrele geçiş oranı yaklaşık olarak %5 civarında seyretmektedir. Başlıca geçiş nedenleri hastane içi tekrarlayıcı PKG, ayrıca hastaların anjiyografik ve klinik verilere göre tekrarlayıcı iskemik olay yaşama riskinin yüksek olarak hesaplanmasıdır.^[6]

İleriye yönelik, gözlemsel bir çalışma olan TRANSLATE-ACS (Treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors-longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome) alışması yine Amerikan kaynaklı olup, klopidogrelden prasugrel ya da tikagrelora geçiş oranını 8715 hasta içinde %11.4 olarak tanımlamıştır. Geçişlerin büyük bir bölümü doğrudan PKG sonrası (%60.9) ya da taburculukta (%26.7) gerçekleşmiştir.^[7]

Ülkemizde hekimlerin klopidogrelden prasugrele geçme nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Klopidogrel tedavisi altında stent trombozu gerçekleşmiş ise,
2. Klopidogrel tedavisi altında tekrarlayıcı iskemik olay yaşanıyor ise,
3. Yüksek riskli, diyabet gibi komorbiditesi olan ST yükselmesiz ME (STYzME) hastalarına PKG öncesi klopidogrel verilmiş ise,
4. ST yükselmeli ME (STYME) geçiren ve prasugrel için kontrendikasyonu olmayan hastalarda PKG öncesi klopidogrel verilmiş ise.

Stent trombozu ve tekrarlayıcı iskemik olayların başlıca nedenlerinden bir tanesi klopidogrel tedavisine olan cevabın değişkenliği veya diğer tabirle mevcut “klopidogrel direnci” dir.

Yapılan birçok çalışmada klopidogrel direnci, *in vitro* ADP ile uyarılan platelet agregasyon derecesinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Klopidogrel direncinin sıklığı, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye

başlama zamanı ve platelet fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine bağlı olarak %4–30 aralığında değişmektedir.^[8]

Stent trombozu gelişen hastalarda doğrudan prasugrele geçilirken, tekrarlayıcı iskemik kardiyovasküler olay geçiren hastalarda, antiplatelet tedavinin şekli konusundaki karar aşaması daha uzun sürebilir. Böyle bir durumda hekimin hastaya yönelik risk değerlendirmesini yapıp karar vermesi gerekir. Klopidogrel idame tedavisi altında olan hastalarda prasugrele geçiş şekli ile ilgili az sayıda yayınlanan farmakodinamik ve klinik çalışma mevcuttur.

2010 yılında yayınlanan SWAP (Effect of Prasugrel on Platelets After One Week in Patients Already Taking Clopidogrel After a Cardiac Event) alışması, yakın zamanda AKS tanısı konmuş ve klopidogrel tedavisi altında olan hastalarda, prasugrele geçiş yapıldıktan bir hafta sonra platelet fonksiyonlarını ölçmek üzerine kurulmuş farmakodinamik bir çalışmadır. Birinci gruba prasugrel 60 mg yükleme dozdan verilmiş, ikinci grupta ise plasebo ile yükleme yapıldıktan sonra 10 mg idame doz tercih edilmiştir. Üçüncü grubun hastaları klopidogrel yükleme doz sonrası 75 mg idame klopidogrel doz ile takip edilmiştir.^[9]

Birincil sonlanım noktası olan MPA (maximum platelet aggregation) bir hafta sonra gerek yükleme, gerek idame prasugrel dozu alan hastalarda klopidogrel grubuna kıyasla %41 ile eşit olarak sonuçlanmıştır, Klopidogrel grubunda bu oran %55’de kalmıştır.^[7] Prasugrele geçişten iki ve 24 saat sonra yapılan MPA ölçümlerinde ise, prasugrel yükleme dozu yapılan grupta diğer gruplara göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Ayrıca STYME gibi erken ve agresif platelet agregasyon inhibisyonu gereken durumlarda, idame prasugrel dozunun klopidogrel 75 mg dozuna kıyasla iki ve 24 saat gibi kısa zaman dilimlerinde öne çıkmadığı, hatta eşit MPA değerlerine yol açtığı tespit edilmiştir. Bundan, geçiş yapıldığında, 60 mg prasugrel yükleme dozunun erken ve güçlü etki göstermesinden dolayı, AKS tedavisinde öne çıkması gerektiği çıkarılabilir. Gruplar arasındaki kanama oranlarında istatistiksel bir fark saptanmamıştır.^[9]

Akut koroner sendrom tanısı konmamış, koroner arter hastalığı (KAH) olan ve PKG tedavisi sonrası klopidogrelden prasugrele geçişin klinik etkinliğini gösteren birak tane önemli çalışma mevcuttur.

TRIGGER-PCI (Testing platelet Reactivity In patients under Going elective stent placement on clopidogrel to Guide alternative thErapy with pRasugrel) çalışması en fazla bir yıl önce PKG (ilaç kaplı stent kullanarak) yapılmış olan ve bundan dolayı klopidogrel alan, ancak yeniden PKG endikasyonu konan kararlı koroner arter hastalarını içermektedir.^[10] Hastaların tamamına PKG öncesi 600 mg klopidogrel yükleme dozu verildikten sonra, ertesi gün idame dozdan iki-yedi saat sonra platelet fonksiyon testi yapılmıştır. Klopidogrel direnci (kriter PRU [P2Y12 reaction units] >208) saptanan hastaların bir kısmı klopidogrel idame dozu ile takip edilirken, bir kısmına son klopidogrel dozundan dokuz saat sonra 60 mg prasugrel yükleme dozu yapılmıştır. Çalışma, takip sırasında (ortalama 90 gün), kararlı hastalardan oluştuğu için, yetersiz sayıda kardiyovasküler olay yaşanmasından dolayı erken sonlandırılmıştır. PRU değerleri prasugrel kolunda anlamlı düşerken, kardiyovasküler olay dağılımında ve kanama oranlarında iki grup arasında bir fark saptanmamıştır.^[10]

Bu durum kararlı KAH'de prasugrel tedavisinin yeri olmadığının altını çizmektedir.

Parodi ve ark. kararlı ve kararsız KAH tanılı, PKG yapılan hastalarda (STYME hariç tutma kriteri) klopidogrel'den prasugrel'e geçiş ile prasugrel tedavisinin farmakodinamik ve klinik etkilerini karşılaştırmışlardır. Primer klopidogrel alan hastalara 600 mg yükleme yapılırken, prasugrel geçiş dozu 10 ve 60 mg olarak belirlenmiş ve PKG'den bir-iki gün sonra verilmiştir. Altı aylık takip süresince bütün sebeplerden ölüm, akut stent trombozu, tekrarlayıcı ME, inme ve kanama oranlarında gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.^[11]

ST yükselmeli ME geçiren ve primer PKG ile tedavi edilen hastalarda klopidogrel'den prasugrel'e geçiş hekimde bazı sorular uyandırabilir:

1. Klopidogrel yükleme dozunda verildikten kaç saat sonra prasugrel'e geçilebilir?
2. Prasugrel, 60 mg yükleme dozu yapılarak mı ya da idame dozuyla mı başlanmalıdır?

Koroner anjiyografi öncesi 600 mg klopidogrel hastaya verildikten sonra, prasugrel'e geçişin nasıl ve ne zaman yapılması konusunda elimizde geçmişten bugüne sınırlı sayıda veri mevcuttur.

TRIPLET (The Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome) çalışması AKS hastalarında PKG öncesi klopidogrel yükleme dozu sonrası prasugrel tedavisine geçiş için üç farklı rejimi birbiriyle farmakodinamik açıdan karşılaştıran bir çalışmadır.^[12] İki yüz seksen iki hastayı kapsayan bu çalışmada, ilk gruba 600 mg klopidogrel yükleme dozu sonrası 60 mg prasugrel, ikinci gruba yine klopidogrel yükleme sonrası 30 mg prasugrel ve üçüncü gruba klopidogrel yükleme yapmadan, plasebo sonrası, doğrudan 60 mg prasugrel verilmiştir. Birincil sonlanım noktası altı saat sonra ölçülen PRU (platelet reactivity unit) olarak belirlenmiştir. Genel populasyona bakıldığında üç grubun PRU değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Ancak STYME alt grubu incelendiğinde, 600 mg klopidogrel sonrası 30 mg prasugrel verilen hastalarda 60 mg prasugrel verilen hastalara göre (klopidogrel yüklemesi yapılsın ya da yapılmajsın), iki saat sonra ölçülen PRU değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir, altı saat sonra ise bu fark ortadan kalkmıştır.^[12] Prasugrel 30 mg altında gözlemlenen gecikmeli etkinin STYME olgularında rastlanan yüksek platelet reaktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir.^[13] STYME'de trombüs yükünün fazla olmasından ve plateletlerin daha aktif olmasından dolayı, erken ve etkili bir platelet agregasyon inhibisyonu büyük önem teşkil etmektedir.

Güvenirlilik verilerine baktığımızda, 14 olguda (üç tane plasebo + 60 mg prasugrel yükleme grubunda, dört tane klopidogrel yükleme + 60 mg prasugrel yükleme grubunda, yedi tane klopidogrel + 30 mg prasugrel yükleme grubunda) kanama gözlemlenmiş olup, bunlardan iki tanesinde majör kanama tespit edilmiştir. Her iki olgu da klopidogrel yükleme + 60 mg prasugrel yükleme grubunda görülmüştür. Ancak kanama klopidogrel verildikten sonra gerçekleştiği için, PKG yapmaktan vazgeçilerek, prasugrel yükleme dozu verilmemiştir.^[12] Bu durum, hekimin hangi ilacı primer verirse versin, eğer acil girişim gerekmiyorsa, hastanın kanama riskini tahmin etmesi gerektiğini gösterir.

Günlük pratikte, yüksek iskemik risk taşıyan hastalar hariç, STYzME tanısı konan hastalara, PKG genelde hemen yapılmadığı için, 300 mg klopidogrel yükleme dozu verildikten sonra, 75 mg idame doz tedavisi ile devam edilmektedir. Literatür verilerine göre, klopidogrel yükleme yapılırken ne kadar yüksek

dozdan verilirse, platelet agregasyonunun baskılanması o kadar etkindir.^[14] Fakat 600 mg'ın üstündeki dozların bu etkinliği artırmadığı gözlenmiştir.^[15]

ACAPULCO alışması, 900 mg klopidogrel yüklemesi yapıldıktan sonra, yüksek doz klopidogrel (150 mg) ile 10 mg prasugrel idame tedavisinin etkinliğini farmakodinamik açıdan karşılaştırmak için tasarlanmıştır.^[16] Prasugrelle geçerken, yükleme yapılmadığı halde, prasugrel rejimi altındaki hastalarda 14 gün sonra daha etkili bir platelet inhibisyonu sağlanmışır (MPA, prasugrel grubunda %26.2, klopidogrel grubunda %39.1). Bunun dışında klopidogrel yüklemesi yapıldıktan sonra idame tedavi devam ederken, hastaların %4–34'ünde klopidogrel direnci saptanmıştır. Bu oran prasugrel kolunda %0–4 oranında kalmıştır. Otuz günlük takip sırasında, TIMI- ve GUSTO- majör, hayati risk teşkil eden kanama olgusu saptanmıştır.^[16]

ST yükselmeli ME hastalarında klopidogrelden prasugrelle geçiş tedavisinin primer prasugrel tedavisine kıyasla eşit güvenirlikte olduğunu gösteren veri, COMFORTABLE (Comparison of Biomatrix Versus Gazelle in ST-Elevation Myocardial Infarction [STEMI]) ve SPUM-ACS (Inflammation and Acute Coronary Syndromes) alışmalarının içerdiği 874 STYME hastasından gelmektedir.^[17] Prasugrelle geçiş doğrudan kateter laboratuvarında, işlem öncesi, işlem sırasında ya da işlemden sonra, yani mümkün olduğunca erken yapılmıştır.

Otuz gün hastane içi kanama oranları arasında, HASBLED skoru geçiş grubunda daha yüksek seyretmesine rağmen (p=0.076), istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine birincil bileşik sonlanma noktası olan 30 günlük kardiyak ölüm, ME ve inme oranları iki grup arasında benzer çıkmıştır (HR: 0.66, %95 GA: 0.27–1.62, p=0.36).^[17] Buna istinaden klopidogrelden hemen sonra prasugrelin 60 mg olarak yüklenebileceği söylenebilir.

Buna benzer olarak yukarıda belirtilen TRANSLATE-ACS kayıt çalışmasında geçiş yapılan hastalarda, klopidogrel tedavisi devam edenlere göre bir kanama artışı gözlemlenmemiştir (%2.7'ye karşılık %3.3).^[7]

Sonuç olarak:

- Klopidogrelden prasugrelle geçişin STYME hastalarında 60 mg yükleme doz şeklinde

mümkün olan en erken zamanda yapılması güvenli ve etkilidir.

- Akut koroner sendromun diğer türlerinde, STYzME dahil ve yüksek tekrarlayıcı iskemik risk taşıyan hastalarda geçiş yükleme ya da idame doz prasugrel ile yapılabilir. Sadece prasugrel kullanan hasta grubu ile klopidogrelden prasugrelle geçiş yapılan hasta grubu arasında etkililik farkı görülmemiştir. Ayrıca geçiş ile kanamada artış saptanmamıştır. Buna rağmen, sınırlı sayıda çalışma olduğu için, erken ve tam etkinlik için yükleme dozu vermek daha uygundur.
- Kararlı KAH olan hastalarda klopidogrel tedavisi altında platelet agregasyonu yeterli derecede baskılanamıyorsa, prasugrelle geçiş klinik açıdan bir üstünlük sağlamamıştır.

İlgi akışması (Conflict of interest): Yazarlar çeşitli çalışmalarda Daichii Sankyo İlaç Tic. Ltd. şti.'ne profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Olson WH, Ma YW, Laliberté F, Lefebvre P, Crivera C, Schein JR, et al. Prasugrel vs. clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:663–72. [CrossRef](#)
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529–55. [CrossRef](#)
3. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2012;126:875–910. [CrossRef](#)
4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15. [CrossRef](#)
6. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, et

- al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:585-93. [CrossRef](#)
7. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014.
 8. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-54. [CrossRef](#)
 9. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017-23. [CrossRef](#)
 10. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-64.
 11. Parodi G, De Luca G, Bellandi B, Comito V, Valenti R, Marcucci R, et al. Switching from clopidogrel to prasugrel in patients having coronary stent implantation. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:395-401. [CrossRef](#)
 12. Diodati JG, Saucedo JF, French JK, Fung AY, Cardillo TE, Hennekes C, et al. Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLLET): a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:567-74. [CrossRef](#)
 13. Heestermans AA, van Werkum JW, Taubert D, Seesing TH, von Beckerath N, Hackeng CM, et al. Impaired bioavailability of clopidogrel in patients with a ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2008;122:776-81. [CrossRef](#)
 14. L'Allier PL, Ducrocq G, Pranno N, Noble S, Ibrahim R, Grégoire JC, et al. Clopidogrel 600-mg double loading dose achieves stronger platelet inhibition than conventional regimens: results from the PREPAIR randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1066-72. [CrossRef](#)
 15. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50. [CrossRef](#)
 16. Montalescot G, Sideris G, Cohen R, Meuleman C, Bal dit Sollier C, Barthélémy O, et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103:213-23. [CrossRef](#)
 17. Räber L, Klingenberg R, Heg D, Kelbæk H, Roffi M, Tüller D, et al. Safety of Prasugrel Loading Doses in Patients Pre-Loaded With Clopidogrel in the Setting of Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results of a Nonrandomized Observational Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1064-74.