Folia Cardiologica 2019
tom 14, nr 5, strony 483–487
DOI: 10.5603/FC.a2019.0099
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2353–7752

ISAR-REACT 5 — czy to badanie powinno zmienić praktykę kliniczną?

ISAR-REACT 5: should this trial change clinical practice?

Małgorzata Ostrowska, Piotr Adamski, Jacek Kubica

Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Prasugrel i tikagrelor są doustnymi inhibitorami receptora $P2Y_{12}$ wskazywanymi w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jako preferowane leczenie przeciwpłytkowe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS). Mimo wieloletniej i coraz powszechniejszej obecności w praktyce klinicznej obu tych leków, dotychczas nigdy nie porównywano ich bezpośrednio w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym. Pierwszym takim badaniem była próba kliniczna ISAR-REACT 5, w której wykazano wyższość prasugrelu nad tikagrelorem. Tym niemniej, ze względu na wątpliwości odnośnie do metodologii planowania i przeprowadzenia tej próby klinicznej, jej wyniki należy interpretować z ostrożnością i nie powinno się ich uznawać za wystarczające do wprowadzenia zmian w dotychczasowej strategii leczenia pacjentów z ACS.

Słowa kluczowe: leczenie przeciwpłytkowe, ostre zespoły wieńcowe, prasugrel, tikagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 483–487

Wstęp

Podwójna terapia przeciwpłytkowa złożona z kwasu acetylosalicylowego i inhibitora receptora $P2Y_{12}$ stanowi standard leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczącymi rewaskularyzacji mięśnia sercowego lekami preferowanymi u pacjentów z ACS są prasugrel i tikagrelor (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych B), z wyjątkiem chorych leczonych trombolitycznie oraz przyjmujących doustne antykoagulanty, u których stosuje się klopidogrel [1]. Zastosowanie prasugrelu jest ograniczone do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora receptora $P2Y_{12}$ oraz są kwalifikowani do przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*), przy czym, w przypadkach ACS bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, lek ten nie powinien być zastosowany, jeśli anatomia tętnic wieńcowych nie jest znana. Natomiast tikagrelor może zostać podany niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora $P2Y_{12}$, a także niezależnie od przyjętej strategii leczenia. Prasugrel nie jest zalecany u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat), jak i z niską masą ciała (< 60 kg), a przebyty niedokrwienny udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny są przeciwwskazaniami do terapii tym lekiem [2, 3].

Skuteczność kliniczna prasugrelu i tikagreloru

Próbami klinicznymi, które zainicjowały zmianę wytycznych ESC oraz usytuowały tikagrelor i prasugrel ponad klopidogrelem w leczeniu pacjentów z ACS, były odpowiednio w przypadku tikagreloru — badanie PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) oraz w przypadku prasugrelu — badanie TRITON-TIMI 38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibitioN with prasugrel — Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 trial*) [4, 5]. Oba badania były międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane oraz podwójnie zaślepione

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jacek Kubica, Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, e-mail: jkubica@cm.umk.pl

i służyły porównaniu skuteczności nowych leków przeciwpłytkowych z klopidogrelem w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z ACS. Do badania PLATO włączono 18 624 pacjentów z ACS, zaś do badania TRITON-TIMI 38 zrekrutowano 13 608 pacjentów z ACS, u których planowano PCI. W obu badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy był złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu. Okres obserwacji w badaniu PLATO planowano na 12 miesięcy, mediana wyniosła 277 dni, zaś w badaniu TRITON-TIMI 38 — do 15 miesięcy z medianą wynoszącą 9,5 miesiąca. W badaniu PLATO pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 9,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 11,7% pacjentów przyjmujących klopidogrel (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,84; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,77–0,92; p < 0,001). Analizując składowe złożonego punktu końcowego, wśród pacjentów leczonych tikagrelorem wykazano istotne ograniczenie występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4,0% *vs.* 5,1%; HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; p = 0,001) i zawałów serca (5,8% *vs.* 6,9%; HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95; p = 0,005). Nieoczekiwanie zaobserwowano także, że w grupie leczonej tikagrelorem zmniejszyła się nie tylko liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale także wszystkich zgonów (4,5% *vs.* 5,9%; HR 0,78; 95% CI 0,69–0,89; p < 0,001) oraz zgonów z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe (0,5% *vs.* 0,8%; HR 0,71; 95% CI 0,49–1,04; p = 0,08). W badaniu TRITON-TIMI 38 pierwszorzędowy złożony punkt końcowy wystąpił u 9,9% pacjentów leczonych prasugrelem oraz 12,1% pacjentów przyjmujących klopidogrel (HR 0,81; 95% CI 0,73–0,90; p < 0,001). Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych leczonych prasugrelem wynikało w głównej mierze z redukcji występowania zawałów serca (7,3% *vs.* 9,5%, HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85; p < 0,001). Nie stwierdzono różnic między grupami pod względem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,1% *vs.* 2,4%; HR 0,89; 95% CI 0,70–1,12; p = 0,31), udarów mózgu (1,0% *vs.* 1,0%; HR 1,02; 95% CI 0,71–1,45; p = 0,93), a także wszystkich zgonów (3,0% *vs.* 3,2%; HR 0,95; 95% CI 0,78–1,16; p = 0,64).

Bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w badaniu PLATO stanowiły poważne krwawienia zdefiniowane według kryteriów badania — wystąpiły one u 11,6% chorych z grupy otrzymującej tikagrelor i 11,2% chorych z grupy otrzymującej klopidogrel (HR 1,04; 95% CI 0,95–1,13; p = 0,43). Nie zaobserwowano również istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie częstości występowania poważnych krwawień ocenianych według kryteriów TIMI (7,9% *vs.* 7,7%; HR 1,03; 95% CI 0,93–1,05; p = 0,57) ani ocenianych łącznie krwawień zagrażających życiu i krwawień zakończonych zgonem (5,8% *vs.* 5,8%; HR 1,03; 95% CI 0,9–1,16; p = 0,70). Analiza drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii wykazała istotnie wyższą częstość występowania poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery by-pass grafting*) w grupie leczonej tikagrelorem (4,5% *vs.* 3,8%; HR 1,19; 95% CI 1,02–1,38; p = 0,03). Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w badaniu TRITON-TIMI 38 stanowiły poważne krwawienia niezwiązane z zabiegiem CABG zdefiniowane według kryteriów TIMI — wystąpiły one u 2,4% pacjentów leczonych prasugrelem oraz 1,8% chorych leczonych klopidogrelem (HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68; p = 0,03). W grupie przyjmującej prasugrel obserwowano także istotnie częściej krwawienia zagrażające życiu (1,4% *vs.* 0,9%; HR 1,52; 95% CI 1,08–2,13; p = 0,01) oraz krwawienia prowadzące do zgonu (0,4% *vs.* 0,1%; HR 4,19; 95% CI 1,58–11,11; p = 0,002). Oceniane łącznie poważne i małe krwawienia według kryteriów TIMI również występowały istotnie częściej w grupie przyjmującej prasugrel (5,0% *vs.* 3,8%; HR 1,31; 95% CI 1,11–1,56; p = 0,002), podobnie jak krwawienia związane z CABG (13,4% *vs.* 3,2%; HR 4,73; 95% CI 1,90–11,82; p < 0,001).

Porównanie kliniczne prasugrelu i tikagreloru

Mimo wieloletniej i coraz powszechniejszej obecności w praktyce klinicznej prasugrelu oraz tikagreloru dotychczas nigdy nie porównywano tych leków bezpośrednio w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym. Z kolei dane pochodzące z subanaliz prób klinicznych, dużych rejestrów lub metaanaliz nie są jednoznaczne zarówno odnośnie tego, który z tych dwóch leków jest skuteczniejszy w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, jak i w zakresie porównania bezpieczeństwa stosowania [6–14].

Badanie ISAR-REACT 5

Pierwszą próba kliniczną, służącą bezpośredniemu porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru oraz prasugrelu u pacjentów z ACS, było badanie ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5*) — zainicjowane przez badaczy, randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie IV fazy [15]. Autorzy artykułu raportującego wyniki tego badania stwierdzili wyższość prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu roku od randomizacji u pacjentów z ACS, a ograniczenie występowania złożonego

punktu końcowego u pacjentów przypisanych do grupy leczonej prasugrelem nie było związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia krwawienia [16]. Na podstawie dotychczas dostępnych danych społeczność kardiologiczna powszechnie spodziewała się raczej przeciwstawnych wyników badania ISAR-REACT 5. Dlatego też konieczne wydaje się szczegółowe i krytyczne przeanalizowanie protokołu tego badania, wykorzystanych metod badawczych, badanej populacji i sposobu przeprowadzenia tej próby klinicznej.

Zgodnie z założeniem celem tego badania była weryfikacja hipotetycznej wyższości tikagreloru nad prasugrelem u pacjentów z ACS. W rzeczywistości porównywano w nim różne strategie leczenia przeciwpłytkowego częściowo pokrywające się z zaleceniami ESC. Pacjentów (n = 4018) poddawano randomizacji do badania w szpitalu, co w przypadku zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) uniemożliwiało zgodne z wytycznymi możliwie najszybsze rozpoczęcie terapii antyagregacyjnej, ponieważ jednym z kryteriów wykluczenia z badania było wcześniejsze przyjęcie przez pacjenta prasugrelu lub tikagreloru. Ponadto pacjenci z potwierdzonym ACS, u których po wykonaniu koronarografii podjęto decyzję o dalszym leczeniu zachowawczym, otrzymywali inhibitor receptora $P2Y_{12}$ przypisany w procesie randomizacji, mimo że stosowanie prasugrelu w tej grupie chorych jest użyciem pozarejestracyjnym. Dlatego należy podkreślić, że wyniki tej próby klinicznej nie do końca się odnoszą do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Protokół badania oraz sposób jego zorganizowania doprowadziły ponadto do możliwej stronniczości wyników, której wymiar jest jednak trudny do oceny z kilku powodów. Zarówno otwarty charakter badania, jak i fakt, że przeprowadzono je tylko w dwóch krajach (21 ośrodków w Niemczech oraz 2 we Włoszech), mogło mieć pewien, chociaż prawdopodobnie znikomy, wpływ na wyniki. Jednakże zdumienie budzi raportowany odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń w zakresie stosowania badanych leków, ponieważ wynosił odpowiednio 99,1% w grupie leczonej prasugrelem oraz 99,6% w grupie leczonej tikagrelorem. Dla porównania spośród całej populacji badania PLATO stosowanie się do zaleceń lekarskich deklarowało 82,8% osób [4]. Powyższe dane wydają się jednoznacznie wskazywać na niedoszacowanie zjawiska niestosowania zaleconej terapii zgodnie z protokołem badania ISAR-REACT 5, tym bardziej że wizyty kontrolne odbywały się głównie bez kontaktu osobistego z pacjentem — w przypadku 83% uczestników w formie rozmowy telefonicznej, a kolejnych 7% na podstawie informacji korespondencyjnych. Jedynie 10% badanych odbyło wizyty kontrolne w szpitalu lub w poradni. Stopień braku realizacji planu terapeutycznego (*non-adherence*) na poziomie 0,9% i 0,4% wydaje się po prostu nierealny, zwłaszcza że po zakończeniu fazy szpitalnej badania tikagrelor lub prasugrel przepisywał lekarz prowadzący i pacjent musiał wykupić lek we własnym zakresie. Ponadto uważna analiza charakterystyki pacjentów obu grup badania dowodzi nieznacznie wyższego obciążenia czynnikami ryzyka u pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor niż u otrzymujących prasugrel. Tym niemniej różnice te nie były istotne statystycznie.

Analiza typu *intention-to-treat* (tzn. uwzględniająca wszystkich pacjentów w zależności od grupy, do której ich losowo przydzielono, bez względu na rzeczywiście stosowane leczenie) jest powszechnie akceptowaną metodą stosowaną w podobnych próbach klinicznych. Ten model badania mógł jednak spowodować poważne wypaczenie wyników badania ISAR-REACT 5, gdyż aż 410 spośród 2012 (20,4%) oraz 410 z 2006 (20,4%) pacjentów, odpowiednio w grupach leczonej tikagrelorem i leczonej prasugrelem, wypisano ze szpitala bez przydzielonego w procesie randomizacji inhibitora receptora $P2Y_{12}$. Ponadto odpowiednio kolejnych 243 pacjentów z grupy przyjmującej tikagrelor i 199 z grupy przyjmującej prasugrel przerwało stosowanie zaleconego leku przeciwpłytkowego po wypisaniu ze szpitala. Kolejnych 19 i 18 pacjentów w każdej z grup (razem 37, tj. 0,92%) utracono z dalszej obserwacji klinicznej. Dla porównania w badaniu TRITON-TIMI 38 odsetek ten wynosił 0,12%, a w badaniu PLATO 0,01% [4, 5]. W konsekwencji metoda analizy *intention-to-treat* zastosowana w badaniu ISAR-REACT 5 doprowadziła do włączenia do ostatecznej analizy aż 1299 pacjentów, którzy nie byli leczeni przypisanym lekiem (leczeni tikagrelorem: 653 z 2012 uczestników, tj. 32,5%; leczeni prasugrelem: 609 z 2006 uczestników, tj. 30,4%).

Główny złożony punkt końcowy (zgon, zawał serca lub udaru mózgu) w ciągu roku po randomizacji wystąpił u 184 z 2012 (9,1%) pacjentów przypisanych do grupy otrzymującej tikagrelor oraz u 137 z 2006 (6,8%) pacjentów w grupie otrzymującej prasugrel (HR 1,36; 95% CI 1,09–1,70; p = 0,006). Biorąc pod uwagę, że analiza 4018 chorych uwzględniała aż 1262 osoby (31,4%), które powinny stosować zalecony lek, ale w rzeczywistości nie były leczone zgodnie z protokołem badania, a dalsze 37 utracono z obserwacji, bezwzględną różnicę w zakresie częstości wystąpienia głównego punktu końcowego wynoszącą 47 zdarzeń trudno uznać za istotną. Tym bardziej że w analizie występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w okresie od wypisania ze szpitala do czasu przerwania terapii lub zakończenia obserwacji klinicznej u pacjentów wypisanych ze szpitala na leku przypisanym im w trakcie procesu randomizacyjnego, to znaczy u pacjentów, w odniesieniu do których domniemywano, że wykupują i stosują badany lek (analiza *on-treatment*), która objęła 1602 uczestników w grupie leczonej tikagrelorem i 1596 uczestników w grupie leczonej prasugrelem, nie wykazano różnic między badanymi grupami (leczeni tikagrelorem: 92 zdarzenia, leczeni prasugrelem: 71 zdarzeń; HR 1,34; 95% CI 0,98–1,82). Warto podkreślić, że różnica pod względem częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynikała głównie z różnic

w występowaniu zawału serca (leczeni tikagrelorem: 96 pacjentów, tj. 4,8%; leczeni prasugrelem: 60 pacjentów, tj. 3,0%; HR 1,63; 95% CI 1,18–2,25), w tym względnie często zawału typu 4a lub 4b (odpowiednio 19 i 20 przypadków w grupie przyjmującej tikagrelor oraz 11 i 11 przypadków w grupie przyjmującej prasugrel). To ponownie rodzi pytanie odnośnie do prawdziwego stopnia realizacji zaleceń leczniczych w zakresie przyjmowania porównywanych leków.

W modyfikowanej analizie typu *intention-to-treat* punkt końcowy związany z bezpieczeństwem terapii (poważne krwawienie wg kryteriów BARC [*Bleeding Academic Research Consortium*], tj. typ 3–5) wystąpił u 95 pacjentów (5,4%) z grupy leczonej tikagrelorem oraz u 80 pacjentów (4,8%) w grupie leczonej prasugrelem (HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51; p = 0,46). Bezwzględna różnica między badanymi grupami, wynosząca 15 zdarzeń krwotocznych, jest niezwykle trudna do interpretacji, zważywszy na fakt, że 233 spośród 2006 pacjentów (12%) z grupy leczonej prasugrelem oraz tylko 23 spośród 2012 pacjentów (1%) z grupy leczonej tikagrelorem wyłączono z tej analizy bez podania przyczyny.

Wnioski

Podsumowując, wyniki badania ISAR-REACT 5 budzą szereg wątpliwości [17]. Szczególnie niezrozumiałe są decyzje badaczy o odstawieniu badanego leku jeszcze w fazie szpitalnej, co w efekcie doprowadziło do porównania grup, w których niemal co 3. pacjent nie był leczony badanym lekiem. Podobnie założenie, że ponad 99% pacjentów wykupuje i przyjmuje zalecony lek bez rzeczywistej kontroli tego faktu, wydaje się co najmniej ryzykowne. Wątpliwości pogłębia porównanie z wcześniej przeprowadzonymi próbami klinicznymi, w których badane grupy były wielokrotnie większe. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu ISAR-REACT 5 i w badaniu PLATO była podobna i wynosiła odpowiednio 9,3% oraz 9,8% wśród pacjentów leczonych tikagrelorem. Natomiast porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 oraz badania TRITON-TIMI 38 pokazuje zaskakujące i trudne do wyjaśnienia różnice — częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła, odpowiednio, 6,9% oraz 9,9%.

Biorąc pod uwagę poważne ograniczenia badania ISAR-REACT 5, uzyskane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością i nie mogą być one uznane za wystarczające do zmian w dotychczasowej strategii leczenia. Ponadto niezbędna jest pogłębiona refleksja nad metodologią prowadzenia badań klinicznych.

Konflikt interesów

JK — wygłosił wykład dla AstraZeneca, pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

Prasugrel and ticagrelor are oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitors indicated by the European Society of Cardiology as the preferred antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes (ACS). Despite the long-term and widespread presence of these agents in clinical practice, until now they have never been directly compared in a large, randomised clinical trial. ISAR-REACT 5 was the first such study, and it has reported the superiority of prasugrel over ticagrelor. However, due to the questionable methodology of both the planning and the execution of this study, its results should be interpreted with caution, and they should not be considered sufficient to justify any changes to the current treatment strategies for patients with ACS.

Key words: acute coronary syndromes, antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor

Folia Cardiologica 2019; 14, 5: 483–487

Piśmiennictwo

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2018; 40(2): 87–165, doi: 10.1093/eurheartj/ehy394, indexed in Pubmed: 30165437.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018; 39(2): 119–177, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393, indexed in Pubmed: 28886621.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37(3): 267–315, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320, indexed in Pubmed: 26320110.
4. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: 10.1056/nejmoa0904327, indexed in Pubmed: 19717846.

5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: 10.1056/nejmoa0706482, indexed in Pubmed: 17982182.
6. Welsh RC, Sidhu RS, Cairns JA, et al. Outcomes among clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in ST-elevation myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention from the TOTAL trial. Can J Cardiol. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.cjca.2019.04.026, indexed in Pubmed: 31492492.
7. Dawwas GK, Dietrich E, Winchester DE, et al. Comparative effectiveness and safety of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort analysis. Pharmacotherapy. 2019; 39(9): 912–920, doi: 10.1002/phar.2311, indexed in Pubmed: 31332815.
8. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, et al. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Open Heart. 2019; 6(1): e000951, doi: 10.1136/openhrt-2018-000951, indexed in Pubmed: 31328001.
9. Yun JiE, Kim YJ, Park JiJ, et al. Safety and effectiveness of contemporary P2Y inhibitors in an East Asian population with acute coronary syndrome: a nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc. 2019; 8(14): e012078, doi: 10.1161/JAHA.119.012078, indexed in Pubmed: 31310570.
10. De Filippo O, Cortese M, D Ascenzo F, et al. Real-world data of prasugrel vs. ticagrelor in acute myocardial infarction: results from the RENAMI Registry. Am J Cardiovasc Drugs. 2019; 19(4): 381–391, doi: 10.1007/s40256-019-00339-3, indexed in Pubmed: 31030413.
11. Khan MS, Memon MM, Usman MS, et al. Prasugrel vs. ticagrelor for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40256-019-00337-5, indexed in Pubmed: 30828769.
12. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus tcagrelor. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(4): 371–381, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008, indexed in Pubmed: 29154813.
13. Dimitroulis D, Golabkesh M, Naguib D, et al. Safety and efficacy in prasugrel- versus ticagrelor-treated patients with ST-elevation myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol. 2018; 72(4): 186–190, doi: 10.1097/FJC.0000000000000609, indexed in Pubmed: 29985284.
14. Bundhun PK, Shi JX, Huang F. Head to head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2017; 18(1): 80, doi: 10.1186/s40360-017-0189-7, indexed in Pubmed: 29233189.
15. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. J Cardiovasc Transl Res. 2014; 7(1): 91–100, doi: 10.1007/s12265-013-9527-3, indexed in Pubmed: 24371012.
16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa1908973, indexed in Pubmed: 31475799.
17. Kubica J, Jaguszewski M. ISAR-REACT 5 — what have we learned? Cardiol J. 2019; 26(5): 427–428, doi: 10.5603/cj.a2019.0090, indexed in Pubmed: 31536136.